

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

677

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léon CORIAT

Né le 1^{er} mars 1915, à Caracas (Venezuela)

- 4 JUIL 1945

Présentée et soutenue publiquement le 1945

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PÉNICILLINE

HISTORIQUE - EXPÉRIMENTATION
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1945

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CORIAT.**

Prénom : **Léon.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

CORIAT (Léon). — Contribution à l'étude de la Pénicilline. Historique, expérimentation, applications thérapeutiques. — *Paris, Maloine, édit., 1945, in-8°, x + 118 p.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1945, No.....*)

2

CORIAT (Léon). — Contribution à l'étude de la Pénicilline. Historique, expérimentation, applications thérapeutiques. — *Paris, Maloine, édit., 1945, in-8°, x + 118 p.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1945, No.....*)

3

CORIAT (Léon). — Contribution à l'étude de la Pénicilline. Historique, expérimentation, applications thérapeutiques. — *Paris, Maloine, édit., 1945, in-8°, x + 118 p.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1945, No.....*)

4

CORIAT (Léon). — Contribution à l'étude de la Pénicilline. Historique, expérimentation, applications thérapeutiques. — *Paris, Maloine, édit., 1945, in-8°, x + 118 p.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1945, No.....*)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léon CORIAT

Né le 1^{er} mars 1915, à Caracas (Venezuela)

Présentée et soutenue publiquement le 1945

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA PÉNICILLINE

HISTORIQUE - EXPÉRIMENTATION
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1945

DOYENS HONORAIRES

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN..... BAUDOUIN

ASSESEUR..... Léon BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie.....	GASTINEL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCC.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique.....	MATHIEU.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Cliniques médicales	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLÉRY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique.....	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie.....	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales.....	LANTUÉJOUL.
	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SÈNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale.....	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIÈRE
Clinique urologique.....	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Histologie.....	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée.....	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD.
Physiologie.....	BINET (Léon).
Physique médicale.....	STROHL.
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET.
Thérapeutique.....	AUBERTIN

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie),
 JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie)
 VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie.....	{ CORDIER. N...	Médecine générale.....	{ GARCIN. DE GENNES. HAGUENAU. LELONG. LENÈGRE. MARCHAL. MOLLARET. MOUQUIN. SOULIÉ.
Anatomie pathologique	{ DELARUE. M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS.	Médecine légale.....	{ DESOILLE. DIGONNET. LACOMME. SUREAU. N...
Bactériologie.....	BONNET.	Obstétrique.....	{ RENARD. HALPHEN. LAVIER. N...
Chimie médicale.....	N... AMELINE FÈVRE. FUNCK-BRENTANO MÉNÉGAUX.	Ophthalmologie.....	RENARD.
Chirurgie générale...	{ PATEL. SICARD. N... N... N...	Oto-rhino-laryngologie.	HALPHEN.
Histologie.....	BULLIARD.	Parasitologie.....	LAVIER.
Hydrologie.....	N...	Parasitologie coloniale.	N...
Hygiène.....	N... BARIÉTY. BERNARD (Él.). BOULIN. BROUET. CACHERA. COSTE. DELAY.	Pathologie expériment.	LEMAIRE.
Médecine générale....		Pharmacologie.....	{ M ^{lle} J. LÉVY N... RICHTET N...
		Physiologie.....	N...
		Physiologie médicale...	DESGREZ (H.).
		Thérapeutique.....	TURPIN.
		Urologie.....	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LORIER (Obstétrique), PIÉDELIEVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique)

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale...	{ GATELLIER.	Clinique médicale....	{ ALAJOUANINE.
	{ DE GAUDART		{ CHEVALLIER.
	{ D'ALLAINES.		{ LAROCHE Guy.
Clinique obstétricale...	ECALLE.	Clinique urologique..	MOREAU. FEY.

V. — CHARGES DE COURS

MM.		MM.	
Puériculture.....	N...	Stomatologie.....	DECHAUME.
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD		

MM.	
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN
Bibliothécaires.....	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

In memoriam

A MA MÈRE

En temoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

Bien faible témoignage pour son aide morale de tous les instants.

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
de présider cette thèse.*

Hommage respectueux.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT-DREYFUS

Médecin de l'Hôpital Cochin

*En témoignage de reconnaissance pour
l'excellent enseignement qu'il m'a donné dans
son Service, et de respectueux attachement.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE-BAULIEU

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DENICKER

Chirurgien de l'Hôpital Tenon

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENDA

Médecin de la Salpêtrière

*Qui m'a réservé le meilleur accueil dans son
Service après ces longues années de guerre.
Témoignage de vive gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR NITTI
Chef de Service à l'Institut Pasteur

*Qui a bien voulu nous éclairer de ses con-
seils dans la rédaction de cette thèse.
Témoignage de vive reconnaissance.*

LA PÉNICILLINE

INTRODUCTION

La Chimiothérapie antimicrobienne qui n'était qu'un idéal jusqu'en 1933, a connu un développement considérable avec les sulfamides. Le développement de ce mode de traitement fit remarquer, qu'en plus des streptocoques, d'autres germes tels que le pneumocoque, le gonocoque et le méningocoque étaient sensibles.

Il parut même probable, à un certain moment, qu'avec l'avènement de nouveaux médicaments de ce type, toutes les affections bactériennes pourraient être enrayées. Un tel espoir ne s'est pas réalisé, et après une première période de quelques années nous avons découvert plutôt les limites du traitement avec les sulfamides, que l'élargissement de son champ d'action. Même parmi les bactéries les plus susceptibles, il existe quelques souches ayant une exceptionnelle résistance aux sulfamides, et il y a beaucoup d'espèces microbiennes qui leur sont relativement ou totalement résistantes.

On vient de découvrir une nouvelle thérapeutique qui fournit un traitement pour quelques-unes des infections où les sulfamides sont sans effet : la Pénicilline.

Le fait qu'elle réussisse en des cas déterminés que les sulfamides ne parviennent pas à atteindre, ne représente qu'une partie de son intérêt. Il s'agit d'une substance qui a des propriétés inconnues jusqu'à présent, et dont on n'avait même pas imaginé la valeur.

Elle combine une énorme puissance antiseptique à un tel degré d'absence de toxicité pour l'organisme, qu'elle peut être introduite sans aucun effet pernicieux, à des concentrations mille fois plus grandes que celles nécessaires pour son action thérapeutique.

Une telle association de nocivité pour les bactéries, et d'action

inoffensive pour l'organisme humain, est ce que n'aurait osé imaginer le plus optimiste des chimio-thérapeutes. Malheureusement, le traitement avec une telle substance se trouve être dirigé, non par la crainte d'un dosage excessif, mais seulement par le souci d'employer un si précieux médicament, avec la plus grande économie possible.

Nous essayerons ici de réaliser une vue d'ensemble sur la question en nous basant sur les travaux Anglo-Saxons, depuis la découverte de Flemming jusqu'à ce jour, et également sur quelques travaux récents faits en France.

Nous tenons à remercier, ici le Dr NITTI, de l'Institut Pasteur, qui a bien voulu mettre à notre disposition une importante bibliographie qui a complété celle en contact avec des formations sanitaires américaines, que nous avons pu réunir pendant notre séjour dans les Forces françaises combattantes, et par la suite à Londres.

La production de la Pénicilline, entreprise actuellement sur une large échelle, augmente rapidement, en Angleterre comme aux Etats-Unis, depuis son extraction massive des cultures de *Penicillium notatum*. On ne connaît encore aucune méthode de production synthétique. Mais nous espérons que cette synthèse sera une possibilité future. Dans chacun de ces pays, la production est restée officiellement contrôlée, et le produit n'est livré que pour des essais cliniques, à des expérimentateurs choisis. En Angleterre, l'emploi original de la Pénicilline est dû à l'activité de FLOREY et de ses collaborateurs.

CHAPITRE I

Historique jusqu'à la découverte de Flemming

1. Découverte des antibiotiques.

Depuis longtemps, certains auteurs s'étaient aperçus de l'action antimicrobienne de certains microorganismes et de leur filtrat. Déjà en 1877, Pasteur et Joubert avaient observé que la croissance d'organismes transportés par l'air inhibait le développement de l'anthrax. Ils pensèrent que ce fait pouvait avoir une grande importance en thérapeutique. Depuis lors on a trouvé beaucoup d'exemples de production par un microbe d'une substance qui empêche la croissance d'autres germes. Ces inhibitions sont dues à des produits métaboliques qu'on a récemment appelés *antibiotiques*.

Les plus remarquables tentatives pour utiliser de telles substances en médecine, furent celles d'Emmerich et Loew (1899), sur la « pyocyanase » extraite du bacille pyocyanique. Ces expériences ont été reprises par Fortinau en 1910, et appliquées à l'action préventive du filtrat du bacille pyocyanique dans l'infection charbonneuse (1910).

En effet, cet antagonisme entre bactériémie de Davaine et bacille pyocyanique est connu depuis les recherches de Bauchard et Charrin. *In vitro*, les cultures de b. pyocyanique inhibent le développement de la bactériémie de Davaine et détruisent lentement une culture déjà développée. Le bouillon filtré de culture pyocyanique, la *pyocyanase* agit de même, quoique plus lentement (Emmerich). Bien plus, l'inoculation simultanée de sang, de bacille pyocyanique et de charbon empêche l'apparition du *sang de rate*. Si l'animal meurt, c'est avec des lésions dues au b. pyocyanique. S'il guérit, il est vacciné contre l'inoculation virulente ultérieure de charbon (Bouchard, 1889).

Fortinau inoculant à l'homme atteint de pustule maligne la *pyocyanase*, à la dose de 10 à 20 cc., 1 ou 2 fois à 2 ou 3 jours d'intervalle, a obtenu des guérisons remarquables dans 90 % des cas, même dans le cas d'œdème malin (11 guérisons sur 13 (1910).

Mais c'est surtout depuis une vingtaine d'années que des recherches systématiques ont été entreprises sur les produits élaborés par certains microbes et moisissures. Il faut rappeler les expériences de Dujardin-Baumetz (1932) qui ont mis en évidence les propriétés antibiotiques d'un germe ayant la morphologie du staphylocoque contre un très grand nombre de microbes.

Ces produits antibiotiques sont à l'heure actuelle, l'objet d'une étude systématique à l'école de pathologie de Sir William Dunn (Oxford). Parmi eux citons :

1° Les antibiotiques produits des bactéries, tels que :

La pyocyanine	}	par le bacille pyocyanique
La β -oxi-phénacine		
La gramicidine et	}	par le bacille Brévis
la thyrocidine		

2° Les antibiotiques produits par des actinomycètes :

L'actinomycine A	}	par l'actinomycète antibioticus.
L'actinomycine B		
La streptotricine de l'A. Lavendulae		
La proactinomycine du Proactinomycète Gartner.		

3° Les antibiotiques produits par des pénicilles :

La pénicilline	par le P. notatum		
La claviformine	}	par le P. claviformum	
ou patouline			
L'acide pénicillique	}	P. patuleum P. pubulurum P. cyclopium	
par			
La glyotoxine par P. fimbriatum			
La citricine par P. citrinum			
La spriutosine par P. spirulosum			

4° Les antibiotiques produits par les aspergilles :

L'acide aspergillique et }
la flavicine } par *A. flavus*
La fumigacine et }
la fumigatine } par *A. fumigatus*
L'acide helvolique par *A. fumigatus*
La clavicine par *A. clavatus*
L'acide gigantesque par *A. giganteus*.

De cette énumération, il est important de dégager que la *flavicine* et l'*acide gigantesque*, sont très semblables à la pénicilline dans ses propriétés chimiques et biologiques. La production de la pénicilline ne paraît donc pas limitée au *P. notatum*, ni même au genre *penicillium*.

Ces substances ont été extraites par Clister (1941), Wiesner (1942).

L'activité de ces produits vis-à-vis du staphylocoque doré se manifeste encore *in vitro* à des concentrations de 1 pour 200.000.

La *fumigatine*, la *spiutosine* et la *citricine*, représentent une série de substances dont la structure chimique est parfaitement définie.

Elles sont constituées par des toluquinones, d'après les recherches de Raistrick d'Oxford, et de Smith surtout.

De même, pour l'*acide pénicillique* qui rappelle, par sa structure chimique, la vitamine C. Il n'en est pas de même pour les autres antibiotiques dont la structure chimique n'est pas définie, quoiqu'ayant été obtenue à l'état pur cristallisé.

La *gramicidine* a été obtenue dans un état d'assez grande pureté et on a pu étudier en détail les propriétés de cette substance. La *gramicidine* est vraisemblablement une protéine, et l'examen spectrographique révèle dans sa structure la présence d'un certain nombre d'acides aminés.

Sa formule brute serait la suivante :

C	H	N	O
74	106	14	14

La *gramicidine* a des propriétés antimicrobiennes extrêmement élevées *in vivo* comme *in vitro* ; 5 unités de *gramicidine* inhibent une culture de pneumocoque en pleine évolution.

In vivo, quelques unités protègent la souris blanche contre 10.000 doses mortelles de pneumocoques.

La gramicidine est relativement très toxique, et cela est dû en partie à ses propriétés hémolytiques. C'est à cause de cette toxicité et des phénomènes d'intolérance observés souvent chez l'homme, que l'usage clinique de la gramicidine ne s'est pas répandu. Il semble néanmoins qu'en clinique vétérinaire, et notamment dans les streptococcies des bovidés, la gramicidine ait donné des résultats très encourageants. Des dérivés voisins de la gramicidine, tels que la *tyrocidine*, ne seraient pas doués de propriétés hémolytiques.

Le mélange de gramicidine et de tyrocidine, dénommé *tyro-tricine* a été employé dans le traitement local des blessures infectées.

Aucun des autres antibiotiques n'a été soumis à des essais cliniques.

L'*acide helvotique* est, en dehors de la pénicilline, l'antibiotique le moins toxique.

Il est, au surplus, très stable, mais, administré d'une manière continue, il peut provoquer des lésions hépatiques. Sa structure chimique n'est pas définie.

L'*actinomycine* est formée de deux substances, dont l'une soluble dans l'eau est très active sur les microbes Gram (+) à des concentrations inférieures à 1 p. 1.000.000.

La deuxième, insoluble dans l'eau, est beaucoup moins active.

Elle n'a pas d'action thérapeutique *in vivo* sur les animaux infectés par les bactéries, mais semble agir dans les trypanosomiases.

Il est intéressant de noter que ces produits semblent assez spécifiques, non seulement pour chaque espèce de moisissure, mais également pour une souche donnée.

De même de signaler qu'il existe un autre groupe d'agents d'origine biologique, les *enzymes*, capables de détruire certains éléments constitutifs, ou certains produits d'organismes infectieux, et par là de modifier leur rôle pathogène.

Les enzymes sont des ferments qui sont produits dans les tissus et dans certaines sécrétions.

La *lysozyme*, le plus intéressant se trouve dans une grande variété de tissus animaux et peut se trouver également dans des tissus végétaux.

Mais son activité s'exerce surtout sur les germes non pathogènes, et c'est la raison pour laquelle elle n'est pas utilisée en thérapeutique. Mais on pourrait se demander si la lysozyme ne joue pas un rôle dans l'organisme, en fait, elle fait partie des éléments constitutifs normaux de nombreux tissus, et pourrait empêcher certains germes pathogènes de provoquer une infection.

C'est là, bien entendu, une question encore à débattre.

L'étude des antibiotiques, comme nous le verrons ultérieurement (cf. chapitre V B) a contribué à établir le mode d'action de la pénicilline. Elle peut faire espérer, en outre qu'un jour peut-être un nouveau produit sera découvert qui complétera l'action thérapeutique de la pénicilline.

CHAPITRE II

Découverte de la Pénicilline, Flemming

La penicilline a été découverte par Alexandre Flemming en 1929.

Voici comment il rapporte lui-même sa découverte :

« On m'a demandé de raconter comment j'avais fait la découverte de la pénicilline. Après quinze ans il est difficile de dire exactement les évolutions de pensée qui y ont présidé, mais il semble nécessaire de revenir à une époque bien antérieure à 1928, date à laquelle on constata pour la première fois, l'activité de la pénicilline. En tant qu'élève de Sir Almroth Wright j'ai été naturellement profondément intéressé, pendant toute ma carrière, par la destruction des bactéries par les leucocytes. Pendant la guerre de 1914-1918 j'ai passé beaucoup de temps à étudier les problèmes concernant les blessures infectées et j'ai été impressionné, à l'époque, par le pouvoir des leucocytes contenus dans le pus sortant de ces blessures. J'ai acquis de ces recherches, la conviction que les antiseptiques chimiques communément utilisés avaient, sur les leucocytes, une action destructive bien plus intense que sur les bactéries.

« J'ai continué, durant les années d'après-guerre à être intéressé par les antiseptiques et les leucocytes et, en 1924, il m'a été possible, par un procédé simple, de démontrer avec évidence l'action antileucocytaire des antiseptiques et d'indiquer que si l'action antileucocytaire d'un antiseptique était supérieure à son action bactéricide, il était improbable que cet antiseptique réussisse dans le traitement d'une blessure septique.

« En 1922, j'ai décrit la lysozyme, ferment antibactérien puissant, naturellement présent dans les tissus et sécrétions humains dans le blanc d'œuf, dans certains végétaux, etc.

« En septembre 1928, je travaillais sur les modifications de

colonies de staphylo, à la suite d'une publication du professeur Bigger démontrant que des colonies extrêmement différentes en apparence pouvaient dériver d'une culture pure de staphylocoque pyogénique ordinaire. Au cours de ces observations, des plaques de culture de staphylocoques furent examinées de temps à autre au moyen d'un microscope à dissection, ce qui nécessitait l'enlèvement provisoire du couvercle et l'exposition à la contamination par l'air. Après examen certaines cultures furent placées à l'étuve et d'autres furent abandonnées à la température ambiante. Un examen ultérieur d'une de ces dernières révéla que, sur l'un des côtés de la surface s'était développée une colonie de moisissure. Cette végétation, dans les conditions de l'expérience, n'était pas inattendue, mais ce qui était étonnant c'est que sur cette culture, les colonies de staphylocoques étaient lysées, de toute évidence, dans un rayon assez considérable, autour de la moisissure. Ce qui à l'origine avait été une colonie de staphylocoques bien vivants n'était plus qu'une faible apparence de son premier état.

« Il est certain que tout bactériologiste a eu, à plusieurs reprises, des cultures contaminées par des moisissures. Il est également probable que certains bactériologistes ont remarqué des modifications analogues à celles notées ci-dessus, mais qu'en l'absence d'intérêt particulier pour les substances antibactériennes se développant spontanément, ces cultures avaient été purement et simplement jetées. Il a donc été heureux que dans cette expérience, j'aie toujours été à l'affût de nouvelles substances antibactériennes, lorsque je me suis aperçu que sur une lame de culture les colonies de staphylocoques avaient disparu dans le voisinage d'une moisissure. Je me suis intéressé à la substance antibactérienne produite par la moisissure suffisamment pour poursuivre l'étude du sujet.

« Dans la phase suivante j'ai peu levé la colonie de moisissure et j'ai transporté quelques spores dans un tube à culture de bouillon Sabouraud, qui est pour le bactériologiste ordinaire le bouillon de culture courant pour les moisissures. Il est intéressant de noter que, jusqu'à ces derniers temps, toute la pénicilline employée cliniquement a été produite à partir de sous-cultures de ce tube primitif. Cette première culture pure de la moisissure n'a pas survécu aux années, mais la culture primitive contenant la colonie de moisissure qui avait provoqué la

dissolution des colonies de staphylocoques, existe toujours. La conservation de cette culture démontre que, bien que je n'aie pu parvenir à une concentration de la substance antiseptique suffisante pour l'usage thérapeutique, je considérais cependant la culture comme durable.

La moisissure appartenait au genre *Penicillium*, de sorte que la substance active qui était à l'époque (et est toujours, au moment où j'écris), de constitution chimique inconnue, fut baptisée « pénicilline ». Cette moisissure fut par la suite identifiée comme le *penicillium notatum*, substance que Westling avait découverte en laissant pourrir de l'hysope en Norvège (Thom).

« Par ailleurs nous trouvons, dans un article sur les antiseptiques (B.M.B. 241) :

« Il est des plus probables que la pénicilline ou une substance chimique de nature similaire sera utilisée dans le traitement des blessures infectées. »

« Les mots « substance chimique de nature similaire » ont été suggérés par l'idée qu'un jour ou l'autre, un chimiste découvrira la nature du principe actif, le synthétisera, et utilisera ce principe ou une modification quelconque de celui-ci, comme agent chimiothérapeutique. La publication de cette note est antérieure de quelques années à l'introduction des sulfamides, en thérapeutique. »

Le *Penicillium* de Flemming se développe abondamment à 24 degrés, mais sa croissance est entravée à 37 degrés.

La souche de *penicillium* de Flemming a été identifiée à Baarn (Hollande) par Westerdijk et classée dans l'espèce *Penicillium Notatum* Westling. Un exemplaire de cette souche a été confié au Lister Institute et classé sous le N° 4222 du catalogue. Les recherches de Clutterbuck, Lowel et Raestrick (1932), Chain (1940), Abraham, Chain et leurs collaborateurs (1941), Florey en 1943, Ramelkampf et Keefer (1943), Dubos (1944) et d'autres encore ont permis de réaliser d'immenses progrès dans l'étude de la pénicilline et d'obtenir ce corps dans un état très voisin de la pureté chimique (actuellement p. cristallisée).

CHAPITRE III

Cultures et milieux.

Extraction et purification. Dosages.

1. Milieux.

Les cultures de la moisissure se font à 24° sur des boîtes de Roux de 1 litre contenant environ 200 cc. de *milieu de Czapeck-Dox* additionné de 2 à 10 % d'autolysat de levure, sous une épaisseur de 1,5 à 2 cm. Ces cultures sont conservées à l'étuve pendant douze jours ; le milieu se teinte progressivement en jaune par la pénicilline produite. Il faut 168 litres de culture pour produire 10 grammes de pénicilline dans les conditions les plus favorables.

De nombreux facteurs influencent le rendement de ces cultures ; des traces de zinc favorisent le développement du champignon, l'addition de carbonate de calcium au milieu, permet d'augmenter la production d'un tiers. Le pH du milieu a une importance énorme, aussi tamponne-t-on les cultures avec des mélanges de phosphates, de façon à les stabiliser aux environs de 7. Vers le quatrième jour d'étuve, il tombe à 6, puis il reprend sa valeur primitive au huitième jour.

Dans ce milieu, la source carbonatée est fournie par du glucose, et la source azotée par du nitrate de soude. Le taux de pénicilline augmente, atteint son maximum au bout d'une semaine et baisse très rapidement.

Ce milieu est le suivant :

No ³ Na	3	Nitrate de sodium.
IK.....	0,5	Iodure de potassium.
SO ⁴ Mg, 7 H ² O....	0,5	Sulfate de magnésie.
SO ⁴ Fe, 7 H ² O....	0,01	Sulfate de fer.
PO ⁴ KH ²	0,4	Phosphate de potassium.

PO ⁴ Na ²	33,5	Phosphate de sodium.
Glucose.....	40,0	
Extraits levures.	10 %	
Eau distillée ...	1.000 cc.	

Tel est le milieu de Czapeck-Dox, modifié.

Le rendement est variable suivant la souche de *penicillium notatum* employé. Certains expérimentateurs ont obtenu un rendement meilleur en utilisant d'autres souches. De même, en variant le milieu de culture.

Actuellement, de gros progrès ont été réalisés par adjonction aux milieux d'extraits de maïs.

2 et 3. Extraction. Purification.

Pour obtenir de la pénicilline thérapeutique, il faut purifier et concentrer la pénicilline contenue dans les milieux de culture. Cette purification permet d'autre part d'éliminer en grande partie les *substances pyrétogènes* mal tolérées chez les malades qui existent constamment dans le filtrat brut.

Ce sont ces substances pyrétogènes qui occasionnent parfois ces accès fébriles si fréquemment constatés dans les premiers essais de pénicillinothérapie clinique.

La pénicilline est extraite par des dilutions dans des solvants déterminés (acétate d'amyle, éther, chloroforme) puis par filtrat de la solution sur une colonne d'alumine qui absorbe la pénicilline.

Les différentes phases utilisées sont les suivantes :

- 1^o Refroidissement du bouillon de culture et acidification par l'acide phosphorique pour amener le pH à 2,5 ;
- 2^o Extraction par un premier solvant organique (acétate d'amyle en particulier) ;
- 3^o Passage en phase aqueuse par neutralisation du milieu (pH 7) ;
- 4^o Deuxième extraction par un nouveau solvant organique (même procédé) en général : éther.
- 5^o Chromatographie ;
- 6^o Passage en phase aqueuse ;
- 7^o Dessiccation.

Nous indiquons simplement ces phases. La chromatographie est pratiquement abandonnée à l'heure actuelle et de gros progrès dans l'extraction et la purification ont été réalisés à tous les échelons.

4. Dosage.

Le dosage de la pénicilline s'effectue surtout en Angleterre suivant la méthode d'Oxford, décrite par Abraham, et, en Amérique, suivant la méthode de Heilmann qui en est très voisine. Etant donné la grande labilité du produit, il est recommandé de vérifier de temps en temps si son activité réelle ne s'écarte pas trop de son pouvoir primitivement déterminé.

En fait, on dispose actuellement de plusieurs techniques :

1° La *méthode des dilutions successives*, qui évalue la quantité minima de pénicilline inhibant une culture de staphylo. On appelle unité Oxford (U. O.), (Unité Standard) la quantité minima de pénicilline qui, diluée dans 50 cc. de bouillon de viande, empêche la culture de 1 staphylocoque doré (méthode Flemming).

En fait, on ensemente un flacon de bouillon avec l'organisme d'essai et on l'emploie pour faire des dilutions en série de pénicilline. Un volume de 0,5 ou 1 cc. par tube est satisfaisant. La sensibilité d'un organisme, ou l'activité d'une solution de pénicilline, peuvent être exactement mesurées par cette méthode.

Pour standariser le dosage de la pénicilline, il est recommandé de faire usage de la même souche de staphylocoque, ainsi que d'un inoculat et d'un milieu de cultures uniformes.

Le milieu est le suivant :

Peptone d'Evans	1 gr.
ClNa	0,5
Glucose	1
Indicateur d'Andrade	1 cc.

Le résultat doit être enregistré en 24 heures, et la fin de l'essai s'observe par un virage au rouge de la couleur du milieu.

2° La *méthode Heatley*, est particulièrement utile : elle a été parfaitement décrite dans un remarquable mémoire de P. Abraham, Chain, C. M. Fletcher, A. D. Gartner, N. G. Heatley et M. A. Flemming, sur les propriétés biologiques et la production de la pénicilline.

Elle est moins précise, mais rend de précieux services, car elle permet d'évaluer l'activité antibactérienne d'échantillons de pénicilline non stérile, ce qui est presque de règle au cours des nombreuses manipulations rendues nécessaires par la purification chimique ; elle se montre précieuse pour les dosages, au cours de cette purification.

Cette méthode est très simple : une boîte de Pétri contenant de la gélose ordinaire, est ensemencée avec une culture de staphylocoque doré. On place ensuite, à la surface de la gélose, des petits tubes en verre dont l'extrémité inférieure est taillée en biseau. Dans ces tubes on introduit des dilutions croissantes de pénicilline à étudier. Le lendemain on observe autour des tubes une zone d'inhibition arrondie, dans laquelle le staphylocoque ne s'est pas développé. On appelle unités Heatley, la quantité minima de pénicilline qui, introduite dans ces tubes, provoque une zone d'inhibition de 24 mm.

Les milieux où a poussé le *Penicillium* titrent, en général, entre 2 et 6 unités Heatley. Cette méthode est dépassée actuellement.

3° La *méthode Vincent et Whitgrouve* est une variante de la méthode de Heatley, elle est basée sur l'aire claire qui se forme autour de rondelles de papier imbibées de pénicilline et placées à la surface de gélose ensemencée.

Nous ne ferons qu'indiquer les autres méthodes, telles que la *méthode de Heilman*.

La *technique opacimétrique de Foster*, pour insister davantage sur la technique dite du « *Slide-Cell* » qui permet de mesurer le pouvoir bactériostatique du sang au cours du traitement pénicillé. Nous verrons cette technique ultérieurement.

La méthode la plus employée est probablement celle décrite par Abraham et ses collaborateurs.

L'unité de pénicilline peut donc être exprimée comme étant la quantité de pénicilline qui fait obstacle, régulièrement, à la croissance dans une culture connue d'un organisme témoin.

Dans leur ensemble, aucun de ces titrages n'a de valeur absolue. Ils se complètent l'un l'autre et donnent une idée assez relative de la teneur de la solution en unités pénicilliques, approximativement 10 %.

CHAPITRE IV

Propriétés physicochimiques de la Pénicilline.

L'Amérique produit actuellement de la pénicilline sous forme de sels de calcium et de sodium.

Le sel de Na se présente sous la forme d'une poudre qui varie du rouge brique au blanc crème, renfermée dans des ampoules de verre scellées : elle est extrêmement soluble dans l'eau et dans une solution de sérum physiologique ou de dextrose. 10.000 U. O., ou plus, sont rapidement absorbées dans 1 cm³ de sérum ou d'eau. Le produit est instable à l'air. Son action est entravée par la chaleur.

En conséquence, les ampoules scellées doivent être conservées dans le frigidaire, jusqu'au moment de leur emploi : toutefois, une dose pour un jour, faite dans la solution convenable, peut être gardée en sécurité dans le froid. Divers échantillons de sel de sodium de pénicilline ont présenté de grandes différences de couleur une fois dissous, et même plus. Ces mêmes préparations ont donné des solutions intensément jaunes ou même brunes. Les produits plus récents, sont presque sans couleur. Ces solutions pâles contiennent moins d'impuretés et ne donnent pas de réactions fébriles.

Les expérimentateurs à Oxford, en 1942, et de nouveau en 1943, ont publié des observations sur le *sel de calcium de pénicilline*. Il paraît beaucoup plus stable.

Il suffit de le maintenir au sec et à l'obscurité dans des ampoules scellées. Sa manipulation est beaucoup plus facile que celle du sel de sodium. Ils ont eu l'impression que ce sel pouvait être dangereux en injections intramusculaire et intraveineuse.

En Amérique, Herelle et Nicholls ont repris ces expériences. Ils ont expérimenté sur un sel contenant 146 U. O. par milligramme, et 5,6 % de Ca. Cette substance ne présentait expéri-

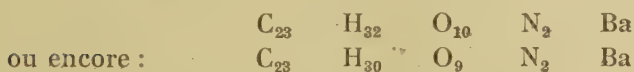
mentalement aucun danger en injections sous-cutanée, intramusculaire ou intra-veineuse.

En outre, en utilisant la méthode de culture des tissus, Heilman et Herrell ont découvert que le sel de calcium était encore moins toxique pour les éléments cellulaires que le sel de sodium, actuellement d'usage courant.

On n'a pas décelé la moindre perte d'activité du sel de calcium, enfermé à l'état sec, dans des ampoules scellées qui avaient subi un magasinage de 56 jours à la température ambiante. Le produit avait été tenu à l'abri de la lumière. Introduit dans la thérapeutique en injections intramusculaires ou intraveineuses, le sel de calcium s'est révélé aussi peu toxique que le sel de sodium.

Le sel de baryum a été obtenu dans un état de pureté presque absolu.

Sa formule chimique serait la suivante :



Le poids moléculaire serait donc de 640.

Mais ces recherches sur la composition chimique doivent être confirmées sur la pénicilline cristallisée qui a été obtenue à l'heure actuelle.

Cette structure chimique n'est pas encore connue. Nous n'en connaissons que quelques propriétés chimiques : c'est un diacide qui possède 2 hydrogènes facilement remplaçable par des métaux.

Son spectre d'absorption à l'ultra-violet, a été observé sur des préparations de pénicilline en voie de purification (Abraham et Chain) :

La pénicilline libre est extrêmement fragile, et ceci rend son étude chimique extrêmement délicate.

On a décrit dernièrement des dérivés d'hydrolyse de la pénicilline gardant une certaine action anti-bactérienne. On a pu les décomposer en :

- a) un acide hydro-soluble incolore;
- b) un acétaldéhyde.

L'acide hydro-soluble donne des esters solubles et insolubles par une hydrolyse ultérieure. L'ester insoluble donne une réac-

tion à la ninhydrine positive, et a été considéré comme étant formé de la dissociation d'une liaison peptide.

Les hydrolysats des plus pures préparations, contenaient environ 59 % de leur azote total, sous forme d'amine azoté. Les auteurs (Abraham et Chain) croient, que la substance à laquelle de tels résultats sont dus, est une partie fondamentale de la molécule de la pénicilline, et ils l'ont nommée *Pénicillamine*.

La pénicillamine est précipitée par du chlorure de mercure. Après la décomposition du précipité, on obtient de l'hydrochlorure de pénicillamine cristallisé, à un rendement de 30 à 40 %.

La pénicillamine en solution aqueuse ne montre pas de rotation mesurable. Elle a trois groupes titrables, avec des valeurs de pH de 2'0, 7'9, et 10'5. La pénicillamine donne une coloration bleu foncé avec le chlorure ferrique. Elle est oxydée par l'iode et la réaction est réversible. En la chauffant avec du p-nitrophénylhydrazine, en présence d'a. chlorhydrique normal, il se produit du glyoxal p-nitrophénylosazone, à un rendement de 20 %.

D'autres auteurs (Duffin et Smith), en février 1943, observèrent que, lorsqu'on conservait dans une solution aqueuse à un pH₂, des préparations de pénicilline extrêmement active, une montée de la rotation se produisait au spectre d'absorption. Dans ces conditions, on ne pouvait extraire à l'éther, qu'une partie du produit, et dans le filtrat incolore, il restait une substance qui fut dénommée : *acide Pénicillique*. Celui-ci pouvait être extrait de la solution aqueuse, au moyen de l'alcool butylique dont il pouvait être séparé à l'état cristallisé. Le rendement était en relation directe avec l'activité biologique de la pénicilline. Avec le meilleur produit il atteignait 20 %.

L'acide pénicillique est évaporé à 175° C, au spectroscope. Dans une solution aqueuse, il a une rotation de + 600 pour la ligne verte de mercure. Il donne une couleur mauve-bleu avec la ninhydrine.

Il est précipité par du chlorure mercurique et l'acide phosphotungstique et forme un sel argentique à peine soluble. Il ne présente pas avec le chlorure ferrique la coloration qu'Abraham et ses collaborateurs en 1943 ont noté avec la pénicilline.

Ces notions chimiques sur la constitution de la pénicilline sont actuellement dépassées et perdent leur intérêt. Malheureusement il n'est pas possible à l'heure actuelle de préciser l'état des connaissances sur la structure chimique du produit.

CHAPITRE V

Activité *in vitro*.

Germes sensibles. — Cultures différentielles.

Mode d'action.

Bactéricide ou Bactériostatique.

Toxicité.

La Pénicilline *in vitro*.

La pénicilline quoique très polyvalente possède un champ d'action plus restreint que celui des sulfamides.

En nous basant sur les premiers travaux de Flemming sur la pénicilline (1932), les organismes pathogènes humains peuvent être classés comme suit :

1^o Ceux qui sont sensibles à la pénicilline :

Staphylocoques.	Méningocoques.
Streptocoques hémolytiques.	Gonocoques.
D'autres streptocoques hémolytiques (différents de ceux du groupe D).	M. catarrhalis.
Streptocoques viridans (la plupart).	Bacilles diphtériques (la plupart).
Streptocoques non-hémolytiques.	Bacilles anthracis.
Pneumocoques.	Actynomices.
	Bacille welchi et autres Clostridies (Anaérobie de la gangrène gazeuse).

2^o Ceux qui ne sont pas sensibles à la pénicilline :

Groupes typhiques, paratyphiques, dysentériques et coliques.	Bacille de Yersin.
Vibrion cholérique.	Entérocoques.
Bacille de Friedlander.	Coccus non pathogènes, Gram négatif, des voies respiratoires.
Bacille pyocyanique.	Bacilles tuberculeux.
Bacille hémolytique.	Levures.
Le cocco-bacille Brucelesisis.	

Le virus de la lymphogranulomatose subaiguë (Nicolas-Favre) a vu sa croissance suspendue où une solution pénicillée a été introduite dans une culture de tissu (C. H. Andrades, avril 1943). Par contre, les virus de l'influence et de la vaccine n'ont pas été influencés.

Les échantillons de pénicilline les plus purifiés agissent sur les cultures de staphylocoques à des concentrations qui n'ont jamais été atteintes par les antiseptiques connus et qui peuvent dépasser 1 pour 25.000.000.

Avec les produits les plus purs (dosant 500 unités Heatley, et contenant 20 à 25 % de pénicilline pure), la croissance du staphylocoque est complètement inhibée avec une dilution variant entre 1/24.000.000 et 1/30.000.000. La culture est partiellement inhibée jusqu'à 1/160.000.000.

Des souches résistantes aux sulfamides sont sensibles à la pénicilline.

L'activité contre les autres organismes augmente proportionnellement.

Des nombreuses expériences ont été faites pour connaître les germes sensibles à la pénicilline, tout en mesurant son pouvoir bactériostatique spécifique.

1^o Essais avec le bouillon du *Penicillium notatum* en croissance.

Le champignon est semé en stries sur un côté d'un milieu de culture solide ; on le fait croître à la température nécessaire. Lorsque celui-ci est bien développé, on sème également en stries, croisant perpendiculairement la moisissure, les germes qui vont être mis à l'épreuve. On peut essayer plusieurs espèces sur un même milieu. Si le milieu employé pour le champignon, n'est pas propre aux germes, on peut avant d'ensemencer ceux-ci le recouvrir d'une mince couche d'un autre milieu. La pénicilline diffuse facilement du milieu primitif à la nouvelle couche.

2^o Essais avec des solutions liquides (c'est la méthode primitive de Flemming), qui montrent les différents effets bactériostatiques d'un liquide contenant de la pénicilline ; celui-ci est déposé dans un petit canal pratiqué en découpant une lamelle dans le milieu solide. On effectue des ensemencements avec plusieurs bactéries, perpendiculairement au petit canal. Le développement de certains germes n'est pas inhibé, tandis que celui d'autres organismes l'est, à des degrés variables.

— Soi la méthode des trous dans un milieu de culture solide, dans lesquels on verse l'échantillon de pénicilline. Ainsi :

— On inocule un milieu de culture solide avec une bactérie sensible;

— On extrait des disques de ce milieu, et au fond du trou qu'on a formé ainsi, on dépose deux gouttes d'agar fondu. La solution qui doit être essayée est versée dans cette cavité, d'où la substance active diffuse dans le milieu environnant. Le bouillon provenant d'une culture de *Penicillium notatum* inhibe la croissance jusqu'à environ 15 mm. du bord de la cavité. Des dilutions graduelles de pénicilline produisent des zones dont l'étendue est directement proportionnelle à la concentration de la pénicilline.

Ces deux méthodes sont utiles en tant que preuves qualitatives, la première pour essayer un certain nombre d'espèces bactériennes sur une plaque. La deuxième pour essayer un certain nombre d'échantillons de pénicilline.

Les champignons ont été classés parmi les germes non sensibles à la pénicilline. Il semble pourtant qu'Herrell ait enregistré 2 résultats satisfaisants dans plusieurs essais sur des actynomycoses.

Cultures différentielles.

Une étude du tableau précédent nous démontre que c'est probablement dans les *voies respiratoires* qu'un milieu différentiel contenant de la pénicilline a la meilleure application en bactériologie clinique. En effet, les staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, et bacilles diphtériques sont sensibles à la pénicilline. Ce sont les germes que l'on retrouve le plus communément, et, si on les inhibe, il ne reste que le bacille de Pfeiffer, le B. Pertusis, le bacille de Friedlander et quelques cocci non pathogènes Gram négatif, dont l'isolement devient alors facile.

Il est intéressant de signaler que la première application de la pénicilline fut l'isolement du bacille de Pfeiffer. Par cette méthode, il a été démontré que l'être humain héberge, en permanence, des germes du type hémophyllus. De même l'emploi de ce milieu pour l'isolement du B. Pertusis a été employé avec succès (Mac Clean, 1937).

Cette application pourrait avoir la plus grande importance

pour le diagnostic bactériologique. En effet, celui-ci, fait précocement dès la coqueluche, est capital pour le contrôle de la maladie.

Le comportement des cocci Gram négatif envers la pénicilline est intéressant : les types pathogènes (gonocoques, méningocoques) se trouvent parmi les germes les plus sensibles, alors que les divers types non pathogènes, trouvés normalement dans la bouche et la gorge, sont insensibles. Voilà donc une épreuve simple qui, pour les cocci pathogènes, peut recevoir une application bien utile.

De même, il fut possible d'isoler des bacilles du type hémophylles dans les cultures provenant du vagin.

Le même milieu a été employé dans des blessures infectées, pour isoler parmi les staphylocoques et les streptocoques plusieurs germes qui pourraient être confondus, et au moyen de cette méthode on a parfois retrouvé des bacilles de Pfeiffer dans ces blessures. Par contre, elle n'a presque pas d'application dans les cultures intestinales, puisque là, les organismes prééminents sont le *B. Coli* et autres bacilles Gram négatif, tous insensibles à la pénicilline.

Il a été démontré (1932) que le tellurite de potasse avait une action inhibitrice spécifique, de telle sorte qu'un organisme sensible à la pénicilline était presque toujours insensible au tellurite et vice versa. Des exceptions notables parmi les organismes pathogènes humains, sont le gonocoque, sensible aux deux, et l'entérocoque, qui n'est sensible à aucun des deux.

En ajoutant donc une quantité suffisante de tellurite, les organismes non sensibles à la pénicilline furent inhibés ; l'addition ultérieure de quantités croissantes de pénicilline permit d'arriver à des résultats de culture intéressante.

Dans ces cultures différentielles, on utilise deux méthodes en général,

1° Les germes sont semés sur un milieu de culture spécifique, et on répand ensuite sur la moitié de la culture 5 ou 6 gouttes de pénicilline (la solution employée contenait environ 5 unités par cc.). L'autre moitié de la plaque fournit donc une culture mixte ordinaire, tandis que la moitié couverte de pénicilline permet seulement la croissance des organismes insensibles à la pénicilline. Par sa simplicité, et parce qu'elle fournit des cultures complètes et sélectives, sur une même plaque de culture, cette méthode est la plus propre

aux fins cliniques ordinaires, et elle a été avantageusement employée depuis qu'elle a été introduite en 1929 (Flemming).

2° La pénicilline peut être incorporée au milieu de culture à une concentration de 0.5 unité par cc. Dans ce milieu ou sur lui, les microbes sensibles à la pénicilline ne pourront pas croître, et il restera uniquement une culture des organismes qui n'y sont pas sensibles.

En maintenant avec soin la concentration de la pénicilline, on peut obtenir des cultures sélectives. C'est ainsi que Graddock (1942) démontra que, en ajoutant dans un bouillon glucosé de la pénicilline à une concentration deux fois supérieure à celle nécessaire à l'inhibition des staphylocoques, il lui était possible d'isoler le bacille de l'acné provenant du pus qui contenait les deux germes.

La méthode est la suivante :

Un tube de peptone glucosée (pH 6'8) est porté à l'ébullition pour expulser les gaz dissous. On laisse refroidir et on inocule le pus provenant d'une lésion d'acné. On y ajoute le filtrat d'une culture de *Penicillium notatum* dilué de telle sorte que le bouillon contienne finalement une concentration de pénicilline deux fois plus grande que celle qui est nécessaire pour empêcher la croissance du staphylocoque (cette concentration fut déterminée au moyen d'un titrage préalable). On répand de la vaseline stérile à la surface, jusqu'à une profondeur de 0,5 — 1 cc. et on porte le tube à l'étuve à 37° C. Au bout de 60 heures on peut distinguer le début de la croissance ; la colonie est riche au bout de 4 jours.

Par cette méthode le bacille reste seul dans une culture purifiée de tous les germes provenant de pustules d'acné.

Les clostridies ne sont pas tous également sensibles à la pénicilline, et il semble probable que, avec une adaptation soignée de la concentration, l'on pourrait inhiber un type, tandis que l'autre croîtrait librement, permettant ainsi la séparation de types divers.

Dans les cultures différentielles en milieu pénicillé de la région nasale postérieure, il est fréquent de trouver d'un côté une culture *pure* de pneumocoques ou de streptocoques, et de l'autre côté une culture pure de bacille de Pfeiffer.

Il en ressort clairement que lorsque l'on fait un fort ensemencement, les pneumocoques et streptocoques inhibent totalement

le bacille de Pfeiffer, dont la présence se révèle lorsqu'on évite, au moyen de la pénicilline, le développement des cocci. Il est vrai que, si les bacilles de Pfeiffer sont présents en nombre suffisant, ils croîtront et s'identifieront lorsque l'ensemencement sera si rare que les colonies se trouveront assez distantes de celles des cocci, pour être hors d'atteinte du pouvoir d'inhibition. Par la culture différentielle à la pénicilline, le résultat est très net, et il ne peut passer inaperçu.

On peut obtenir une culture extrêmement pure de l'*Hemophilus influenzae*, par la méthode suivante :

On cultive des crachats dans un bouillon contenant une faible concentration de pénicilline, et une faible concentration de tellurite. La pénicilline inhibe la croissance des germes Gram positif, tandis que le tellurite inhibe celle des bacilles para-influenza, et d'autres organismes Gram négatif. Le *H. influenza*, légèrement moins sensible au tellurite que les organismes para-influenza, se développe en culture pure (Flemming, nov. 1942).

On arrive encore à de plus beaux résultats en faisant croître une colonie de *penicillium notatum* sur une plaque de culture à la température ambiante durant trois jours, par exemple. Pendant ce temps elle produit la pénicilline qui diffuse dans le milieu de culture, à une distance de 2 cm. environ. On mélange en proportions définies, deux bactéries très colorées, dont l'une seulement (staphylocoque doré) est sensible à la pénicilline ; on les sème sur des sillons, jusqu'à la colonie du champignon. Seul croîtra, à proximité de cette dernière, l'organisme à couleur violette (*B. violaceus*), puisque le staphylocoque est inhibé par la pénicilline, mais en dehors de son atteinte, on verra croître le *staphylocoque doré*, d'une brillante couleur orangée, qui inhibe complètement le *B. violaceus*.

De cette façon, en semant le mélange en de telles conditions, on peut obtenir deux cultures pures, en différents endroits de l'ensemencement. Un tel résultat est encore plus net si les cultures se font sur un papier blanc en forme de disque placé à la surface du milieu de culture. Celui-ci diffuse à travers le papier, à la surface duquel s'effectue la croissance ; les couleurs sont nettement visibles sur fond blanc. Cette culture sur du papier a l'avantage supplémentaire qu'on peut la retirer, la stériliser à la vapeur de formol et la monter d'une manière permanente.

Voici quelques-uns des emplois de la pénicilline au laboratoire. Lorsque son usage sera plus répandu, on verra sans doute de nouvelles applications.

Même à l'époque actuelle où la pénicilline est si rare, la quantité infime nécessaire pour ces épreuves de laboratoire, peut toujours être obtenue. Le liquide de culture brute sur lequel s'est développé le *Penicillium notatum*, possède une action suffisante, et il peut être produit facilement dans un laboratoire quelconque. Il n'est pas nécessaire d'avoir des moyens de culture spéciaux, puisque le bouillon ordinaire est suffisant. On n'a pas besoin non plus d'étuve puisque le champignon se développe et produit de la pénicilline à la température ambiante, certes plus lentement qu'il ne le fait à sa température optimum de 24° C.

Pour entraver la reproduction de certains germes Gram négatif et notamment de ceux du groupe coli-typhique, il faut utiliser des doses relativement très élevées de pénicilline.

Mode d'action *in vitro*.

La pénicilline a-t-elle une action bactériostatique ou bactéricide ?

Bien que beaucoup de substances d'origine biologique manifestent une grande activité antiseptique *in vitro*, un petit nombre d'entre elles seulement conserve cette propriété en présence de tissus animaux. A cet égard, les antiseptiques d'origine biologique soulèvent le même problème que les antiseptiques chimiques. Des innombrables substances antimicrobiennes produites par des méthodes chimiques (métaux lourds, dérivés halogènes et autres agents oxydants, substances phénoliques, teintures, huiles aromatiques, savons et détersifs, etc...), un nombre limité seulement, tels que les composés arsenicaux et les sulfamides, peuvent être classés comme agents chimiothérapeutiques. Il serait, par conséquent, du plus grand intérêt théorique et pratique, de comprendre la nature de la propriété ou de la combinaison de propriétés qui permet à un agent antimicrobien — qu'il soit d'origine chimique ou biologique — de conserver son activité *in vivo*. Sans s'occuper de la plupart des facteurs inhérents au malade, on peut tenter de connaître certaines propriétés qui différencient les antiseptiques ordinaires des quelques substances susceptibles d'être utilisées dans le traitement des maladies infectieuses.

Ce problème est toujours à l'étude.

Il peut être utile néanmoins, de commencer de définir d'une façon plus précise certains des phénomènes par lesquels on reconnaît l'effet d'une substance donnée sur une espèce microbienne déterminée.

On décrit ordinairement les agents antimicrobiens comme possédant un effet bactériostatique ou bactéricide. Les sulfamides offrent des exemples parfaits du premier type d'action, même employés à des concentrations dépassant de beaucoup celles suffisantes pour provoquer un arrêt complet du développement, elles ne provoquent pas la mort immédiate des espèces, même les plus sensibles. En outre, lorsqu'on transporte les organismes qui ont été exposés à ces produits, dans un milieu exempt de celui-ci, ils se développent aussi rapidement que les cellules non traitées. Par ailleurs, les phénols et l'actinomycine B par exemple, sont des représentants typiques du groupe bactéricide. A des concentrations déterminées, ils provoquent en quelques minutes la mort des cellules exposées à leurs solutions.

Dans les cas typiques, on peut en conséquence différencier sans difficultés, les effets bactériostatiques et bactéricides. Il existe, toutefois de nombreux cas dans lesquels cette différenciation est moins évidente. On peut par exemple, considérer le cas d'une suspension de staphylocoques traités au bichlorure de mercure où après quelques heures d'exposition à l'antiseptique, ces cellules ne se développent plus si on les transporte dans un nouveau milieu. Si cependant la culture ainsi traitée est soumise au sulfure d'hydrogène, les cellules recouvrent leur vitalité, alors même qu'elles ont été exposées pendant soixante-douze heures à 1 % de bichlorure de mercure.

L'action du mercure est la suivante :

1^o à une forte¹ concentration il provoque la coagulation des albumines : l'action est irréversible ;

2^o à une faible concentration, il produit au moment de la division une détérioration partielle des protéines avec une libération du groupement SH. Ce groupement est indispensable à la division (expériences classiques sur les œufs d'oursin). Le Hg bloque le groupement SH et la division s'arrête. Il suffit d'ajouter une quantité suffisante du groupement SH pour que la division recommence.

Un phénomène similaire est observé avec une certaine protéine basique, extraite du germe de blé qui agit comme antiseptique puissant sur la levure et sur le *lactobacillus casei*. Si après une exposition de vingt H. de ces organismes à la protéine toxique, on ajoute au mélange une quantité déterminée d'une phospholipide, les cellules recouvrent leur vitalité et se développent. Il semble que, dans ce cas, la protéine du blé forme avec la phospholipide un composé lipoprotéiné et soit alors dissocié de la cellule microbienne dont le développement avait été entravé.

Comme exemple final d'empêchement de croissance réversible, on peut considérer le cas d'un organisme positif à la méthode de Gram, qui après traitement au violet de gentiane semble avoir perdu son aptitude à se développer ; dans ce cas encore, il suffit d'ajouter au mélange la quantité convenable d'acide (suffisante pour permettre la dissociation de la combinaison bactérie-teinture, mais non trop grande pour entraver le développement bactérien) pour remarquer que l'effet est uniquement bactériostatique.

Dans le même ordre d'idées, M. Rimlinger montre que différents germes ensemencés sur bouillon additionné de fuchsine ou de violet conservent plus ou moins longtemps leur motilité et leur vitalité, la première persistant souvent pendant une longue période après la fin du pouvoir reproducteur : ces germes colorés, stériles bien que mobiles, sont les *ablastocinètes* ; ils sont susceptibles de conserver leurs qualités antigènes et vaccinales.

Il est très facile de réaliser un vaccin contre les *pasteurella* avec des cultures colorées : les chromo-vaccins. Les cultures de *B. anthracis* colorées, stériles aux ensemencements, reprennent, au contact d'un animal réceptif leur vitalité et leur virulence ; elles ne sont pas mortes, mais seulement frappées d'infécondité et susceptibles de reprendre leur pouvoir fécondant ; c'est le phénomène d'Antée ; il n'est pas régulièrement observé et une même culture peut tuer certains animaux d'une espèce et épargner les autres ; ceux qui survivent sont parfois vaccinés.

Nous empruntons à J. Dubos, un énoncé du problème de l'effet bactériostatique par opposition à l'effet bactéricide ; il peut être présenté de la manière suivante :

Une combinaison réversible se produit entre certain élément cellulaire constitutif de la bactérie et l'antiseptique :

Bactérie + antiseptique = bactérie — combinaison antiseptique.

On peut par ailleurs détruire l'équilibre en ajoutant au mélange une substance possédant une grande affinité pour l'agent antimicrobien, par exemple des composés sulfure d'hydrogène pour les produits arsenicaux et mercuriels, des phospholipides pour la protéine de blé comme nous l'avons vu et aider ainsi à la dissociation de la combinaison antiseptique-bactérie.

En raison de ces considérations, *il ne convient peut-être pas de dire d'une substance qu'elle est par nature bactéricide ou bactériostatique*. En effet, le résultat final — bactéricide ou bactériostatique — de la réaction causé par un agent donné est conditionné non seulement par la nature chimique de ce dernier, mais également par la nature du microorganisme considéré et par les facteurs environnants. Il est évident cependant, qu'il y a chez l'agent antimicrobien certaines caractéristiques qui sont d'importance primordiale pour motiver son action. Ainsi, par exemple, les substances dotées d'une activité agissant surtout sur la membrane cellulaire ont tendance à former des combinaisons assez stables et à se comporter comme agents bactéricides. En outre, cette propriété a probablement pour résultat de léser la structure de la membrane de la cellule et de dénaturer les enzymes protéinés, causant ainsi une lésion irréversible et la mort. C'est peut-être à leur faculté de diminuer la tension superficielle que des substances telles que les phénols, les détersifs anioniques et cationiques et la tyrocidine sont redevables de leur grande activité bactéricide.

Certaines observations indiquent un effet bactéricide de la pénicilline, mais elles sont trop limitées pour permettre des conclusions définitives (Dawson et Bloomfield). Dubos considère son action comme surtout bactériostatique.

Les travaux entrepris sur cette question à l'Institut Pasteur de Paris, ne permettent pas non plus de conclure. Il est difficile de savoir si dans tous les cas la pénicilline agit par action lytique ou si, sous l'action de la pénicilline, certains germes s'auto-lysent.

Enfin, en accord avec les observations de Flemming, l'action de la pénicilline serait bactériostatique, inhibant simplement la croissance des organismes et non les détruisant rapidement. La

respiration des bactéries mesurée avec l'appareil de Warburg-Barcroft, ne se trouve pas affectée par d'assez fortes solutions de pénicilline, contrairement à la plupart des antiseptiques qui, agissant sur quelques constituants protoplasmiques, produisent rapidement l'arrêt de la respiration. Un tel effet bactériostatique se reflète sur les changements morphologiques subis par les bactéries sensibles qui croissent dans une solution de pénicilline insuffisante pour produire la complète inhibition.

Cet effet a pu être observé à des concentrations égales à moins de un dixième et dans quelques cas au trentième de la quantité nécessaire à l'inhibition complète.

Les changements principaux sont : soit une division incomplète, soit des formes gonflées et bizarres (hypertrophies sphériques), soit, dans le cas de bacilles et vibrions, de longs filaments et dans le cas du streptocoque, allongement des chaînettes. Il est à présumer que de telles formes sont anormalement vulnérables aux leucocytes et autres mécanismes de défense de l'organisme et l'on pourrait donc s'attendre à ce que la pénicilline agisse *in vivo* à des concentrations trop faibles pour une bactériostase complète.

Il est à peine nécessaire de mentionner que les facteurs capables d'inverser le sens de la réaction entre cellule et antiseptique et par conséquent, de restituer son activité à une cellule arrêtée dans son développement sont les mêmes qui, ajoutées à une suspension microbienne préalablement à l'antiseptique, peuvent suspendre complètement l'effet antiseptique d'une substance donnée.

C'est un fait connu que l'acide paraamino-benzoïque entrave l'action antibactérienne des sulfamides, probablement en rivalisant avec le produit pour la conquête d'un substratum cellulaire spécifique ; d'autres exemples similaires de cette rivalité ont été décrits.

Il y a toutefois un type d'entrave à l'action des agents antimicrobiens qui demeure encore assez incompris et qui mérite une certaine mention à l'heure actuelle.

On a remarqué que plusieurs types de phospholipides ajoutés à une suspension de cellules vivantes, sont capables de les protéger contre l'effet mortel de nombreux agents toxiques ; on a vu plus haut que les phospholipides peuvent former des combinaisons inertes avec certains agents toxiques (protéine de blé).

Il est probable qu'ils peuvent également exercer une action protectrice en étant absorbés par la membrane des cellules, probablement aux endroits précis où les agents toxiques seraient absorbés eux-mêmes ; ce fait est de grande importance pratique, étant donné que les phospholipides se rencontrent communément dans les substances biologiques.

Il a été constaté, par exemple, que la présence en très petites quantités, d'une céphaline telle que la sérine de *phosphatidyle* est suffisante pour protéger des espèces bactériennes contre l'action de la gramicidine non seulement *in vitro*, mais même *in vivo* : à cet égard il convient de faire remarquer que les germes négatifs à la méthode de Gram émettent, dans les milieux dans lesquels ils se développent certaines combinaisons, riches en phospholipides qui se comportent comme des facteurs empêchant extrêmement actifs.

Cette constatation explique probablement le fait que dans des cultures mixtes ou dans des infections mixtes, les bacilles négatifs à la méthode de Gram semblent protéger contre les effets de la gramicidine les organismes Gram positif, qui autrement y sont sensibles. *Bien qu'il soit facile de rendre la pénicilline inactive par des procédés chimiques et par certains enzymes microbiens, on n'a jusqu'ici connaissance que de très peu de substances biologiques capables d'entraver son action, fait qui contribue certainement à la remarquable efficacité du médicament in vivo.* Une substance douée de telles propriétés a été trouvée dans le corps même du bacille *Coli*, et dernièrement dans le bouillon de culture.

En triturant une suspension de bacilles, le produit de la trituration inactive complète la pénicilline : la substance inhibitrice a les propriétés d'un *enzyme* et est dénommée « *pénicillinase* ».

L'inactivité eut lieu avec la même facilité, en des conditions aérobies autant qu'anaérobies : il n'y eut pas de consommation d'oxygène ni apparition de groupes acides pendant la réaction.

D'autres bactéries possèdent cette enzyme, et parfois on la trouve dans le milieu de culture (Chain-Abraham, 1940).

Appliquant la découverte de la pénicillinase de Chain, G. J. Harper, de Birmingham, décrit une méthode pour inactiver la pénicilline dans les recherches bactériologiques sur des lésions déjà traitées

avec la pénicilline, et dans lesquelles des petites quantités de pénicilline sont recueillies avec les sérosités et inhibent la croissance des germes *in vitro*.

Des souches de colibacille, de bacilles typhiques et dysentériques de bacille pyocyanique, inactivent à un degré plus ou moins grand la pénicilline ; mais le plus puissant inactivateur est le colibacille dont 7 souches, isolées de blessures traitées à la pénicilline, détruisent celle-ci. Les cultures vivantes, de même que les filtrats de culture et les préparations desséchées de ce bacille semblent être toutes actives. Pour un usage bactériologique, après une préparation spéciale décrite par l'auteur (*Lancet*, 2569-571 du 6 nov. 1943), on peut conserver le produit dans des tubes scellés. La préparation sèche ou en suspension aqueuse demeure active pendant au moins plusieurs semaines.

Un milligramme de la préparation desséchée, incorporé à un tube de culture inactive 200 unités Oxford de pénicilline, quantité plus grande que celle que l'on peut trouver accidentellement dans cette recherche.

Comme le font remarquer Hobby, Meyer et Chaffee (1942) *la pénicilline n'est ni absorbée, ni détruite par les bactéries, avant, pendant ou après son action*. Des constatations précises ont pu être faites, principalement en analysant les courbes de l'effet antibiotique de la pénicilline, enregistrées par Nitti, Fossaert et Faguet, d'une part, par Bonnet-Maury et Perrault, de l'autre à l'aide des biophotomètres différentiels de Faguet et de Bonnet-Maury et Wallon.

Voici à la page suivante la reproduction d'une de ces courbes.

L'examen d'une courbe de croissance montre en premier lieu que l'action de la pénicilline se manifeste, quel que soit le nombre de germes ensemençés. Les cultures commencent par se développer normalement, puis après deux heures environ, la croissance se ralentit, s'arrête, et enfin une lyse progressive se produit.

La pénicilline n'agit que sur les germes en voie de division. — Il faut 2 heures dans cette expérience pour que l'effet antibiotique de la pénicilline agisse. Dans la série N° 5, par exemple, nous constatons que les 600.000.000 de germes sont montés à 1 milliard avant que l'effet antibiotique, se fasse sentir.

Mais, comme le font remarquer Maury et Perrault et, dans certaines conditions et expériences, la destruction des germes n'est

pas complète, et après un certain temps, la courbe remonte traduisant une nouvelle pullulation microbienne.

Ce fait n'a jamais été observé par Nitti et collaborateurs.

Comment expliquer ces faits : selon Dubois la pénicilline n'arrête pas, en réalité, le développement de la cellule inhibée, mais empêche la division cellulaire. Les germes qui résistent



Fig. 1. — Les cinq premières cuves reçoivent 200 μ de pénicilline titrée à 40 unités Heatley par milligramme, pour 50 cc. de milieu. La sixième cuve ne contenant pas de pénicilline nous servira de témoin. La cuve 1 reçoit 70.000.000 de germes par centimètre cube. La cuve 2 reçoit 180.000.000 par centimètre cube. La troisième 250.000.000 par centimètre cube, la quatrième 350.000.000 et la cinquième 600.000.000 de staphylocoques par centimètre cube. La cuve témoin estensemencée avec 10.000.000 de germes environ par centimètre cube. En ordonnées, nombre de germes par centimètre cube et en abscisses, les heures (une heure correspond à 5 mm.).

seraient ceux qui sont en retard sur la division ; or, la pénicilline n'agit que sur des germes en voie de division. Ces germes présentent une *augmentation de volume*, et des changements morphologiques que nous avons déjà vus. Mais ces germes ne deviennent pas pour cela pénicillo-résistants.

Comment expliquer la lyse observée sur les germes en voie de division : il semblerait qu'elle serait due à des modifications structurales de la membrane (Smith et Hay 1942).

Aussi la pénicilline semble posséder un mode d'action double, bactériostatique et bactéricide. L'effet bactériostatique, qui s'accompagne de variations morphologiques semble être attribuable à des inqualifications structurales de la membrane.

La plupart des substances antibactériennes telles que les antiseptiques bactériens ordinaires et les sulfamides, ne sont pas

actifs en présence du pus, et leur activité thérapeutique est sérieusement limitée. Avec la pénicilline, au contraire, le pus, les autolysats tissulaires, le sang et le sérum n'ont pas le même effet sur son activité.

La pénicilline peut donner *in vitro*, sur un genre déterminé, une sorte de mithridatation. C'est ainsi qu'en faisant des passages répétés d'une culture de staphylocoques dans un milieu contenant des quantités de plus en plus fortes de pénicilline, la colonie est devenue 1.000 fois plus résistante.

Cette résistance n'est pas due à un enzyme détruisant la pénicilline, mais bien à une accoutumance du germe à l'antibiotique.

Agents excitants.

De même qu'il existe des enzymes empêchant l'effet bactériostatique de la pénicilline, il existe d'autres corps qui, au contraire, activent cet effet.

L'acide para-aminobenzoïque augmente fortement l'activité de la pénicilline : dans certains cas l'activité est doublée ; toutefois l'adjonction de cet acide n'a pas d'action vis-à-vis du streptocoque hémolytique (Lara Guitard).

Cette action synergique est beaucoup plus nette, lorsque au lieu d'acide para-aminobenzoïque, on ajoute de la sulfapyridine. C'est ainsi que la sulfapyridine au 1/1.000^e n'inhibe pas la croissance du staphylocoque : ajoutée à une solution de pénicilline sodique au 1/50.000^e, elle porte son taux d'efficacité au 1/70.000^e. En pratique, de petites quantités de sulfapyridine, qui, à elles seules, seraient inefficaces contre le staphylocoque ou le streptocoque, voient leur efficacité au moins doublée par l'adjonction de pénicilline.

D'autre part, M. Cosar montre qu'en utilisant comme véhicule des injections de pénicilline une solution aqueuse de 20 % de polyvinyl pyrrolidone, additionnée de sels minéraux on obtient dans le traitement des péritonites à pneumocoques et à staphylocoques de la souris, des survies très supérieures à celles observées avec des solutions de sérum physiologique.

Les dosages de la pénicilline dans le sang et l'urine de la souris indiquent que l'amélioration est conditionnée par une rétention de ce corps.

Toxicité *in vitro*.

« *In vitro* », la pénicilline a une toxicité minime pour les globules blancs, et ces cellules supportent sans dommage, des concentrations de 1 pour 500 de pénicilline thérapeutique. De même, la pénicilline est sans action sur les cultures de tissus à la concentration de 1 pour 1.600.

Les macrophages également restent semblables à eux-mêmes après un séjour de 48 heures dans une solution pénicillée au 1/200^e.

Ces expériences furent conduites de la manière suivante : On prépare une solution de pénicilline dans du sérum physiologique spécial, à 10 %. Les leucocytes sont maintenus sous le microscope, en observation pendant 4 heures. A une concentration de 1/100^e ils meurent aussitôt, mais à 1/500^e on ne peut pas les distinguer des préparations de contrôle. Par comparaison, la proflavine les détruit immédiatement à 1/20.000^e, l'acridine et l'hypochlorite de sodium à 1/10.000^e. Dans cette épreuve, les sulfamides sont un peu plus toxiques que la pénicilline, puisque les leucocytes, quoique inactivés survivent pendant deux heures ou plus dans de la sulfamide à 1.800^e. (Depuis lors des préparations plus pures de pénicilline ont démontré qu'elles étaient moins toxiques pour les leucocytes.) (Florey et Jennings 1942).

Avec des produits plus purs contenant 20 à 25 % de pénicilline pure, les leucocytes survivent et bougent, très paresseusement certes, pendant 1 heure, dans une solution à 1 pour 100.

Dans les cultures de tissus, la pénicilline est également sans effets toxiques. Il n'y a pas de différence quant à la sensibilité des fibroblastes et des tissus épithéliaux. On observe des effets toxiques à des concentrations plus fortes que 1/5.000^e. Etant mis en contact pendant 48 heures avec une dilution de 1/1600^e, les fibroblastes recommencent à croître aussitôt qu'ils sont mis dans leur milieu.

La comparaison « *in vitro* » de la pénicilline et des sulfamides met en évidence les faits suivants :

1° La pénicilline est active contre les staphylocoques en milieu peptoné. On sait que, dans ces conditions, les sulfamides sont dépourvus d'activité bactériostatique vis-à-vis de ces germes,

phénomène dû manifestement aux propriétés antisulfamides des peptones ;

2° L'acide para-aminobenzoïque, même à la dose de 10 mgr. n'empêche pas l'action anti-bactérienne de 10 U. O de pénicilline ;

3° Les sulfamides n'exercent une inhibition totale *in vitro*, vis-à-vis du staphylocoque, que si l'ensemencement des milieux est pratiqué avec une faible quantité de germes microbiens. Par contre, la pénicilline manifeste une très grande activité, même après ensemencement abondant.

Que pouvons-nous penser du mécanisme de l'activité antibiotique de la pénicilline dans l'état actuel de la question.

Ce mode d'action est loin d'être entièrement résolu, mais quelques faits s'en dégagent :

En présence de la pénicilline, des espèces déterminées de bactéries en voie de division sont lysées rapidement. La lyse de ces germes semble être dû à des modifications de la membrane cellulaire. Mais cette lyse n'est pas complète : il reste des microbes « persistants » dont le potentiel de division est bloqué. Ceux-ci présentent des modifications morphologiques suggérant que ce dernier processus est surtout bactériostatique.

Du point de vue pratique nous constatons que :

1° L'activité s'exerce dans le sérum, le sang ou même le pus, ainsi que dans un simple milieu comme le bouillon ;

2° Dans de très larges limites, le processus est également indépendant du nombre des bactéries présentes ;

3° Des concentrations très élevées n'ont pas d'effet sur l'activité des leucocytes ;

4° La pénicilline s'est montrée presque dépourvue de toxicité locale sur les tissus.

Enfin, il est essentiel de savoir que la pénicilline exerce uniquement cette action sur des espèces bactériennes déterminées, c'est l'antiseptique le plus fortement sélectif que l'on connaisse et non pas une panacée.

CHAPITRE VI

Expérimentation.

Toxicité. — Absorption. — Elimination. Expériences.

De nombreuses expériences ont été pratiquées, (et d'autres sont en cours), pour étudier les propriétés de la pénicilline et sa meilleure utilisation en thérapeutique. Nous essayerons de résumer ici quelques unes de ces expériences qui mettent en valeur les propriétés principales du médicament.

Toxicité.

La toxicité de la pénicilline est nulle pour les animaux de laboratoire. L'administration par la voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou même intrarachidienne est généralement bien tolérée.

Avec des échantillons titrant 50 unités Heatley par mgr., la souris supporte par la voie intraveineuse des doses de 50 cgr. par kilogramme. La pénicilline purifiée titrant 500 unités Heatley est encore moins toxique, et la souris tolère facilement 1 gr. par kilogramme de cette substance injectée par voie intraveineuse.

Il serait très important d'utiliser en clinique des échantillons de pénicilline relativement très pure, ne contenant plus de substances pyrétogènes, ces dernières étant en grande partie responsables des phénomènes d'intolérance.

Elle est donc, en fait, totalement dépourvue d'effets toxiques, à des concentrations de beaucoup supérieures à celles nécessaires pour des fins thérapeutiques.

La pénicilline ne présente pas non plus de toxicité sur le système nerveux. L'injection de 2 cm³ par voie sous-occipitale chez le lapin, est parfaitement tolérée à une concentration de 1/1.000. L'examen histologique, 6 jours après, se montre

complètement négatif. L'examen du cortex ne montre pas davantage de lésions d'ordre toxique. Ces expériences ont été réalisées avec des sels de sodium.

Dans le point d'injection même, après administration à des souris, de 5 mgr. d'une préparation impure de sel de calcium de pénicilline dissoute dans une petite quantité d'eau, la nécrose musculaire est légère, plus faible que celle produite par les autres antiseptiques essayés, sauf les sulfamides, qui produisent un degré de nécrose semblable.

En application locale, la pénicilline ne donne ni réaction inflammatoire, ni altération tissulaire (Mac Intosh, Selbie, Clarr). Nous avons vu du reste qu'elle ne commence à inhiber les cultures de tissus qu'à des concentrations relativement fortes (1/250).

Enfin même les très fortes doses, telles que 10 mgr. toutes les 5 heures chez une souris de 23 gr. pendant 56 heures, administrées par voie sous-cutanée, n'eurent pas d'effet général, quoique l'on observa une diminution temporaire du nombre de polynucléaires et certains indices histologiques de lésions des tubes rénaux.

40 mgr. par voie intraveineuse (représentant une concentration de 1.5000^e dans le sang), ne produisirent pas de modifications de la pression du sang, des battements du cœur ni de la respiration.

Un cœur de chat isolé, bat plus lentement pendant la perfusion de solution de 1.5000^e et de 10.000^e, mais se remet à un régime normal lorsqu'on arrête la perfusion de pénicilline.

Absorption et élimination.

La pénicilline est rapidement absorbée à la suite d'injection intramusculaire ou sous-cutanée et d'administration par l'intestin grêle. Elle ne peut, bien entendu, pas être administrée par voie buccale, l'acide du suc gastrique la détruisant.

Pour étudier l'absorption et l'élimination de la pénicilline, les recherches portèrent sur le chat et le lapin. On put prouver sur le premier que la pénicilline est absorbée des tissus sous-cutanés et de l'intestin. On en découvre dans le sang au moins pendant une heure après l'injection sous-cutanée ou intra-

veineuse; et au moins trois heures après son administration intestinale. Elle est présente dans l'urine pendant 6 h. ou plus. Elle est excrétée dans la bile à haute concentration, où elle atteint son maximum après trois ou quatre heures.

Après une injection intraveineuse, la salive en contient des traces, mais on ne peut en trouver ni dans les larmes, ni dans le suc pancréatique, ni dans le liquide céphalo-rachidien.

50 % environ de pénicilline passent dans l'urine, quelle que soit la voie d'administration. Il a rarement été possible de découvrir la pénicilline dans le sang du lapin, mais il en existe dans ce cas une forte concentration dans la bile.

La pénicilline administrée par voie buccale, est donc en grande partie altérée. Chez certains animaux comme le lapin, elle est détruite dans sa presque totalité. Enfin, elle s'élimine surtout par les urines auxquelles elle donne une couleur jaune vif, et dans lesquelles, nous le verrons ultérieurement, on peut à la rigueur en récupérer pour un usage ultérieur.

Infections générales.

Les premières recherches sur les effets antibactériens de la pénicilline portèrent sur le staphylocoque et le streptocoque.

Nous rapporterons ici une expérience réalisée, en 1943, à l'Institut Pasteur sur l'activité anti-staphylococcique de la pénicilline (Nitti, Fossaert, Faguet).

On utilisa à cette occasion, une souche de staphylocoque doré extrêmement pathogène pour la souris blanche; la dilution à 1.000.000.000 d'une culture de 6 h. de ce germe tue la souris blanche en 24-48 h. L'inoculation est pratiquée par la voie intra-péritonéale, les germes étant enrobés dans la mucine. Dans ces essais, l'action de la pénicilline a été comparée à celle du p-aminophénylsulfamide.

Voici le protocole d'une de ces expériences : 3 lots de souris reçoivent par la voie intra-péritonéale 10.000 doses mortelles de staphylocoque doré.

Dans le premier lot qui sert de témoin, les animaux ne furent pas traités et succombèrent, en 24 h., de péritonite staphylococcique.

Dans le deuxième lot, les animaux furent traités par une dose

de 10 mgr. de p-aminophénylsulfamide, dose qui fut répétée le lendemain et le surlendemain.

Sur ces 10 animaux, 8 succombèrent dans les 10 jours qui suivirent, mais avec un retard marqué vis-à-vis des témoins. Deux seulement ont définitivement guéri.

Dans la troisième série, les animaux reçurent 4 mgr. de pénicilline par la voie sous-cutanée, et 2 mgr. les deux jours suivants. Une seule souris succomba le troisième jour ; les autres guérirent.

Cette expérience nous montre que 8 mgr. de pénicilline thérapeutique ont une activité expérimentale anti-staphylococcique supérieure à celle de 30 mgr. de p-aminophénylsulfamide.

Nous pouvons ainsi schématiser l'expérience :

Souche staphylo 133 Culture âgée de 6 heures en milieu N.N.N. ; 10.000 doses mortelles injectées par voie intra-péritonéale dans 1 cc. de mûcine à 5 0/0.

	2	3	4	5	6	7	8	9
Témoins	+							
	+							
	+							
	+							
	+							
	V	+						
	V	V						
	V	V	V	+				
	V	V	V	V	+			
1162 F. 30 mg. au total	V	V	V	V	V			
répartie en 3 jours « per	V	V	V	V	V	+		
os »	V	V	V	V	V	+		
	V	V	V	V	V	V	+	
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
Pénicilline 8 mg. au to-	V	V	V	V	V	+		
tal titrant 40 unités Hea-	V	V	V	V	V	V	V	V
tle y par mg. en 3 jours	V	V	V	V	V	V	V	V
par voie sous-cutanée =	V	V	V	V	V	V	V	V
0 mg. 2 de pénicilline	V	V	V	V	V	V	V	V
Cost	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V

V = souris vivante. + = souris morte.

L'expérimentation *in vivo* sur la souris, confirme les résultats obtenus *in vitro*, comme le montre l'expérience suivante rapportée par Lara Guitard. Des groupes de 6 souris sont traités comme suit :

a) Le premier groupe reçoit de faibles doses de sulfapyridine, insuffisante pour assurer une protection efficace vis-à-vis du staphylocoque et du streptocoque.

b) Le deuxième groupe reçoit de petites doses de pénicilline.

c) Le troisième groupe est traité simultanément avec les deux substances.

Chaque souris est inoculée au début du traitement avec 1.10^6 streptocoques ou 500.10^6 staphylocoque par voie intrapéritonéale, le traitement est appliqué par la même voie, deux fois par jour, pendant 4 jours.

Le tableau suivant donne le nombre des survivants :

Jours	Streptocoques hémolytiques							Staphylocoques						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
693 M. B. 0,1 cm ³ à 0,5 %, 2 fois par jour	6	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Pénicilline sodique ..	6	5	2	2	2	1	1	4	4	2	2	1	1	1
Traitement associé ..	6	6	6	6	6	4	4	5	5	4	4	4	4	1
Témoins	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

L'effet protecteur des deux substances est donc accru par leur association ; il semble s'agir d'une synergie plus que d'une association chimique entre pénicilline et sulfapyridine.

D'autre part, en examinant ce tableau, nous constatons que la pénicilline sodique a un effet presque identique, expérimentalement, pour le staphylocoque et le streptocoque.

A. D. Gardner rapporte, en 1941, l'expérience suivante qui permet de suivre l'effet de la pénicilline sur des infections expérimentales à streptocoques, staphylocoques et *V. septiques*.

On réalisa 5 expériences thérapeutiques, 2 avec des streptocoques hémolytiques, 2 avec des staphylocoques dorés et une avec des *V. septiques*. Les deux premiers furent injectés par voie

intra-péritonéale, et le dernier sous forme de suspension de spores, par voie intra-musculaire.

On administre de la pénicilline en injection sous-cutanée, toutes les 3 h. pendant les 3 premiers jours, et ensuite à de plus larges intervalles. Dans la première expérience avec des streptocoques, où le traitement fut uniquement continué pendant 12 h., on prolongea la vie, mais 10 jours plus tard, 25 des 50 souris traitées étaient mortes, en comparaison de 21 sur tous 25 contrôles.

Dans l'expérience suivante (Vibrions septiques) on donna une plus faible dose totale (7,5 au lieu de 10 mgr.), mais elle fut répartie sur 45 h. ; 24 des 25 souris survécurent, tandis que tous les contrôles (25) étaient morts après 16 h.

Un résultat semblable fut obtenu avec le staphylocoque doré.

Dans la première expérience le traitement fut insuffisant, mais en le poursuivant pendant 4 jours, 21 des 24 souris survécurent, tandis que les témoins étaient tous morts après 48 h.

De cette expérience nous pouvons conclure qu'il y a intérêt à poursuivre longtemps une thérapeutique pénicillée. Cette donnée a été confirmée à maintes reprises par la clinique. En outre, expérimentalement, comme nous l'avons déjà vu à l'expérience précédente, la pénicilline se conduit d'une manière identique vis-à-vis du streptocoque et du staphylocoque.

L'infection par Vibrions septiques tue les 25 témoins en 17 h., mais, après le traitement, qui dure 10 jours, il survit 24 des 25 souris qui avaient reçu un total de 38 mgr. et 18 des 25 qui avaient reçu la moitié de cette dose.

On remarque que, même soumises au traitement, les souris infectées avec des streptocoques et des staphylocoques paraissent gravement malades pendant les premières heures, mais elles se rétablissent en 36 à 48 h.

Ces expériences furent reprises en 1943 par J. Meintoch et F. R. Selbie, montrant par comparaison avec les sulfamides les résultats thérapeutiques obtenus avec la pénicilline contre les infections anaérobies.

On réalisa cette expérimentation sur des souris, en injectant, par voie intra musculaire, au moins 100 doses léthales minima de ces organismes et de la pénicilline, au même endroit. L'intervalle entre les injections et le traitement fut d'une heure.

La pénicilline fut de beaucoup supérieure au sulfathiazol pour

le traitement des infections par *B. perfringens* et *B. œdematiens*, mais un peu moins efficace que le sulfathiazol pour le *Vibrio* septique. Les acridines occupèrent une place intermédiaire entre les deux.

Cette expérience permet d'insister sur l'intérêt qu'il y a à employer simultanément les sulfamides et la pénicilline.

Dans une autre expérience, les mêmes auteurs comparent les effets de l'administration de l'antitoxine et de la pénicilline, sur des souris infectées expérimentalement par 100 doses mortelles de *Cl. Welchii*.

Lorsqu'on injecte 5 unités d'antitoxine, en 1 ou 2 doses, de 3 à 6 heures après l'infection, 8 sur 36 souris survivent pendant 3 jours ou plus. Si l'on complète par 50 unités de pénicilline, 19 sur 36 souris survivent. Lorsque le traitement est commencé 3 heures après l'infection, on obtient de meilleurs résultats que lorsqu'il est commencé plus tard.

Avec la proflavine les résultats furent beaucoup moins efficaces.

Les faits que nous allons mentionner maintenant se rapportent à des infections expérimentales oculaires.

Nous les devons à J. B. Robson et G. I. Scott (janvier et avril 1943).

On choisit une souche de staphylocoque doré, responsable d'affection oculaire aiguë et grave, chez le lapin. On prépare une dilution d'une culture de 24 heures telle qu'elle renferme 1.500 bactéries par centimètre cube. On enfonce dans la cornée une aiguille hypodermique à biseau arrondi, et l'on injecte la culture diluée jusqu'à la production d'une petite ampoule sous la cornée.

La gravité de l'infection varie chez les différents lapins, mais pour chacun d'eux, les lésions sont à peu près les mêmes. Il y a toujours une grave conjonctivite, des ulcères de la cornée et de l'iris, et généralement hypopion. L'état final varie, depuis la cicatrice légère jusqu'à une importante destruction de l'œil.

On applique de la pénicilline sur un œil et de l'eau physiologique sur l'œil de contrôle. On commence 1 heure après l'infection et on l'administre toutes les heures pendant 48 heures.

On fit cette expérience sur un lot de 17 lapins ; pour 14 d'entre eux les lésions furent légères ou insignifiantes. En ce qui concerne les yeux de contrôle, la réaction ne fut légère que chez

un lapin ; chez tous les autres elle fut ou modérée ou grave. Les cultures faites en partant des yeux traités furent stériles pendant le traitement à la pénicilline et même quelques jours après.

Au niveau de la plupart des yeux traités, au 3^e jour de l'infection, on note seulement une légère infiltration qui disparaît rapidement et qui contraste avec l'infection importante de l'autre œil.

Continuant leurs recherches sur le traitement des infections expérimentales oculaires, les auteurs produisirent des ulcères pneumococciques chez des lapins, en leur injectant dans la cornée une culture de 6 à 15 heures de pneumocoques du type 19, de manière à produire une petite phlyctène sous l'épithélium cornéal. Il y a une certaine variation dans la gravité de la lésion qui en résulta, mais on nota d'ordinaire une sérieuse ulcération, avec iritis et hypopion.

On utilisa un des yeux de chaque lapin comme contrôle.

La pénicilline fut appliquée à l'autre œil, toutes les heures pendant 36 heures et ensuite, toutes les heures également, le jour seulement, pendant 3 jours de plus.

L'expérience porta sur 26 lapins. Six ou 12 heures après l'infection, on remarqua que toutes lésions de contrôle étaient graves alors que les lésions traitées étaient légères ou insignifiantes.

Dans un autre lot, le traitement n'est institué que 24 heures après l'infection, et néanmoins 8 sur 14 infections traitées ne produisirent que des lésions légères.

Des lapins furent infectés avec la souche Gand, ils étaient porteurs de chancres scrotaux volumineux, très riches en spirochètes, et ont été traités, soit par injection de pénicilline directement dans le tissu syphilomateux, soit par administration intra-veineuse.

Un lapin pesant 2.000 grammes reçut 40.000 U. O. immédiatement, et 20.000 autres à 2 reprises le lendemain et le surlendemain (au total 80.000). 24 heures après la première injection on ne trouva que de rares spirochètes mobiles et des cadavres.

Les tréponèmes disparaissent complètement le troisième jour.

La cicatrisation des syphilomes survient le cinquième jour.

A la fin de l'expérience, le poids du lapin est de 2.060 gr.

Un autre lapin traité avec une dose moindre de pénicilline (5.000 et puis 2.500 U. O. par voie intra-veineuse) a présenté des résultats analogues avec disparition des tréponèmes en 24 heures.

D'autres expériences ont été aussi concluantes, et l'ensemble permet de conclure qu'injectée soit localement, soit par voie intra-veineuse et à des doses multiples, variant au total entre 7.500, 10.000 et 80.000 U. O., la pénicilline provoque chez le lapin une disparition rapide des tréponèmes (1 à 3 jours) et une cicatisation du chancre à bref délai (5^e jour).

L'action curative du médicament dans la syphilis expérimentale du lapin est donc certaine.

Reste à savoir (Levaditi), si cette action est profonde, si les récidives sont évitées, si la pénicilline détermine une stérilisation totale et définitive de l'organisme, si elle négative les réactions sérologiques.

Remarquons que des essais préliminaires à ces expériences montrent qu'il y a négativation de la réaction de Meinicke.

D'autre part, il est intéressant de noter ici que d'après Wolcott, Hamre, Mc. Kee et Rake, une souche tréponémique isolée d'un syphilome *récidivant* à la suite d'un traitement pénicillique insuffisant, s'est révélé résistante *in vitro* à l'égard du médicament.

Cette constatation confirme l'expérience relatée plus haut sur la pénicilline, résistance par mithridatisation de certaines souches de staphylocoques *in vitro*.

Enfin la pénicilline agit dans l'infection récurrentielle de la souris à *spirocheta Duttoni*, et *spirocheta Hispanica*. Ses effets sont préventifs et curatifs.

Il importe d'insister encore sur l'intérêt qu'il y a, comme le montrent plusieurs expériences, à conduire le traitement anti-infectieux d'une manière *prolongée et concomitamment avec les sulfamides*.

CHAPÎTRE VII

Usage clinique de la Pénicilline.

Difficultés du dosage. — Absorption. — Sécrétion. Toxicité. — Différentes voies d'administration. — Indications et contre-indications. — Quelques dosages dans les différentes affections.

L'application satisfaisante des travaux expérimentaux de laboratoire à des mesures thérapeutiques, peut difficilement trouver un meilleur exemple que dans le cas de la pénicilline. Avant de réaliser aucun essai sur l'homme on connaissait déjà presque tous les cas pathogènes capables de répondre au médicament. Il était important de savoir que, les fortes concentrations ne pouvaient pas occasionner d'effet toxique, que l'administration orale du médicament est inefficace, et que l'administration fréquente est nécessaire, par suite de la rapide concentration et excrétion de la pénicilline par les reins.

En outre, on pouvait prévoir qu'il serait prudent de préparer les blessures pour son application locale, en les nettoyant sans antiseptique, à cause de l'inactivation de la pénicilline par ces derniers.

Le manque d'effets inhibitoires sur l'activité des leucocytes par les concentrations thérapeutiques de la pénicilline, indiquait que la disparition du pus des lésions infectées seulement par des organismes sensibles, devrait être probablement un critérium assez clair de l'élimination de l'infection.

Avec de tels faits déjà acquis, les points principaux qu'il restait à tirer au clair lorsque les essais cliniques furent commencés étaient les suivants : un dosage approprié — la fréquence et les voies d'administration — et les meilleurs méthodes pour son application locale.

Les premiers essais cliniques qui comprenaient à peu près 200 cas furent réalisés par l'école de pathologie de Sir William Dun d'Oxford (Abraham, Chain, Fletcher, Florey, Gardner, Heatley et Jennings 1941, et Florey 1943).

Ces investigateurs montrèrent l'efficacité thérapeutique du médicament, dans l'administration générale, comme dans l'administration locale. Donc, les principes de l'emploi clinique sont basés sur les connaissances suivantes :

1° Puisqu'on avait vu que la pénicilline était détruite par l'ébullition, les acides, les alcalis et quelques métaux lourds, par les agents oxydants, les enzymes produites par certaines bactéries communes, il devenait évident que les solutions à usage clinique devaient être fraîches, et spécialement protégées contre les changements de pH, contre la chaleur et contre la contamination bactérienne ;

2° Une concentration suffisante pour supprimer la croissance bactérienne, doit constamment être maintenue dans le lieu de l'infection, jusqu'à ce que les mécanismes physiologiques de défense aient agi efficacement sur les organismes envahisseurs ;

3° On savait que la pénicilline était rapidement excrétée par les reins, par conséquent, dans son administration générale, de grandes et fréquentes doses étaient nécessaires pour maintenir constamment une concentration bactériostatique dans l'organisme ;

4° On n'avait pas aperçu d'effets toxiques après des doses thérapeutiques chez la souris ni chez l'homme. Les leucocytes survécurent dans de fortes concentrations de pénicilline. Le traitement peut donc être prolongé sans inconvénients ;

5° On savait que ni les extraits de tissus, ni le sang, ni le pus n'empêchaient l'action antibactérienne de la pénicilline.

Dosages.

Dans les premiers essais cliniques, la plus grande difficulté que l'on rencontra fut celle de trouver le dosage approprié. L'épreuve classique d'Abraham et ses collaborateurs (1941) n'était pas suffisante pour démontrer qu'il y aurait effet antibiotique dans le sang, avec des doses que l'on croyait, d'après

les bases théoriques suffisamment grandes pour produire un arrêt de l'infection dans tout l'organisme.

Après quelques temps d'essais et d'erreurs, un cas de pédiatrie fournit la base sur laquelle on put établir une dose pour limiter l'infection : 1.000 unités Oxford par livre (454 gr.) de poids organique en 24 heures.

Plus tard on adopta la technique plus délicate du « Slide-Cell » où l'inhibition de la croissance bactérienne par le sérum sanguin pouvait être suivie exactement.

La technique de Slide-Cell est la suivante :

Elle fut décrite par Sir Almroth Wright pour mesurer la puissance bactériostatique du sang et du sérum. Elle se base sur le fait que quelques bactéries, spécialement le staphylocoque, lorsqu'elles sont semées en quantités appropriées sur du sang ou du sérum, croissent sous forme de discrètes colonies pouvant être comptées à de faibles grossissements du microscope. Dans l'épreuve originale (Colebrook, Stoteret Wright 1923), on réalise facilement, avec des minces bandes de papier submergées préalablement dans de la vaseline chaude et des porte-objets stériles, 4 « chambres » d'une capacité de 50 mm³ environ.

Les échantillons de sang et de sérum, mélangés à des dilutions appropriées de la culture, sont mis dans les « chambres », et le tout à l'étuve. Par la suite on recompte les colonies.

Flemming a beaucoup employé cette technique pour essayer les effets des antiseptiques sur les bactéries et les leucocytes.

Son emploi consiste à déterminer la puissance antibiotique du sang du malade soumis au traitement de la pénicilline. Il faut observer qu'il faut employer du sérum et non du sang complet, pour déterminer la force anti-bactérienne, puisque les érythrocytes fixent 10 % environ de pénicilline (Rammelkamp et Keefer), et les leucocytes, s'ils étaient présents détruiraient quelques-unes des bactéries.

L'essai modifié, indiqué par Florey (1943), fut imaginé pour découvrir la valeur bactériostatique, dans une seule goutte du sérum du patient. Une goutte mesurée (5-10 mm³) est placée directement à l'extrémité d'un porte-objet stérile qui a déjà un rang de gouttes de même volume de sérum mélangé à une culture comme précédemment.

On fait des dilutions en série en laissant la dernière goutte de sérum échantillon comme témoin. Sur chaque goutte on place un petit couvre-objets et le bord est fermé avec de la cire.

Après l'étuvation on recompte les colonies, et on compare leur nombre avec celui de la goutte de contrôle.

Le premier tube où aucune colonie ne pousse, contient la quantité de pénicilline nécessaire pour obtenir l'effet bactériostatique désiré.

Par la méthode du « Slide-Cell », on a pu établir la quantité et la fréquence de l'administration. Les injections intramusculaires ou intraveineuses devaient être répétées toutes les 3 heures ; 15.000 unités Oxford est la dose simple, standard pour un adulte.

Les travaux ultérieurs de Rammelkamp et Keefer (1943) ont démontré que, *même en donnant 3 fois la dose, on ne prolonge pas le temps pendant lequel le médicament se trouve dans le courant sanguin*. On a obtenu de bons résultats dans des infection aiguës, avec des doses beaucoup plus petites que 15.000 unités, à la clinique Mayo (Herrel, Heilman et William, 1942), Herrel (1943).

Des doses très élevées n'augmentent pas la valeur bactériostatique du sang qui ne peut dépasser un certain plafond en raison de la rapide élimination du produit.

Mais quoique de tels résultats soient très satisfaisants, il semblerait prudent de recommander pour l'usage général, une dose qui aurait eu de bons résultats dans beaucoup d'affections aiguës déjà constituées, surtout si l'on tient compte du fait que les germes peuvent devenir résistants à la pénicilline.

A moins que l'on ne soit intéressé, dans un problème quelconque particulier de la nature d'une recherche, il n'est pas nécessaire (Heilman : U.S.A.) de connaître la teneur en pénicilline du sang du malade en traitement. *Lorsque les quantités de pénicilline peuvent être décelées dans le sang, par des méthodes communément employées, la pénicilline est certainement un excédent des exigences thérapeutiques.*

Etant donné qu'il y a souvent, entre l'action estimée d'un produit, au moment de sa préparation, et l'action effective au moment de son utilisation, une certaine différence, on doit pouvoir titrer de temps en temps la pénicilline à utiliser cliniquement, en raison de la grande instabilité du produit.

Une méthode simple permet ce titrage rapidement et ne nécessite pas de technique aseptique. Le résultat peut être donné en 3 heures. Cette méthode est la suivante : la solution de pénicilline est diluée à 1 unité par cc. On pratique par la suite des

dilutions en série avec un bouillon nourrissant. On ajoute à ces tubes contenant 1 cc. de dilution de pénicilline dans du bouillon 0 cc. 2 d'une suspension de 500×10^6 de streptocoque hémolytique du groupe A et 0 cc. 8 d'une suspension à 5 % de globules rouges de mouton. Ces tubes sont portés à l'étuve après mélange pendant 3 heures.

Après centrifugation on recherche l'hémolyse. Le 1^{er} tube montrant l'absence de celle-ci indique le pouvoir bactériostatique de la pénicilline.

Mais en raison de la rareté de la pénicilline, il est des plus important de ne pas en utiliser plus qu'il n'est nécessaire. Il est également des plus importants d'en utiliser assez. Pouvoir déterminer l'action d'une préparation de pénicilline au moment où elle est administrée, est en conséquence essentiel, et est le point crucial de toute la question.

D'autre part, les premiers travaux expérimentaux indiquaient déjà que les différents organismes présentaient de grandes divergences dans leur degré de sensibilité, et une étude plus détaillée démontre que même des filtrats différents du même organisme, offraient de grandes divergences de susceptibilités. En général, on constate que les filtrats de gonocoque étaient les plus sensibles, avec ceux de méningocoque, suivis par les pneumocoques, les streptocoques hémolytiques (groupe A), les staphylocoques dorés, les streptocoques viridans, les staphylocoques blancs et les bacilles donnant une réaction positive à la méthode de Gram.

On a rencontré certains filtrats de staphylocoque très résistants.

A mesure de l'avancement des travaux, on prit l'habitude d'éprouver la sensibilité du filtrat, infectant chaque fois que possible. Cette pratique donne des renseignements de grande valeur et est généralement recommandée, particulièrement dans le cas où l'on n'a pas obtenu de réaction satisfaisante.

Les premières observations indiquaient en outre qu'un autre facteur important pour la détermination du dosage approprié était la nature de l'infection elle-même. Ainsi des lésions diffuses et phlegmoneuses, en règle générale, réagissent beaucoup plus rapidement que les infections localisées, bien que l'activité de la pénicilline ne soit pas entravée par le pus ou d'autres exsudats et en tous cas, des infections dans les tissus tendres,

bien vascularisés, réagissent à des concentrations du produit qui sont apparemment complètement inefficaces dans des tissus durs, relativement avasculaires, tels que les os.

Absorption. — Exécution.

Les études sur l'absorption et l'excrétion de la pénicilline sont dues aux expérimentateurs d'Oxford et, en plus grand détail, à Rammelkamp et Keefer et ses collaborateurs.

Ces études démontrent clairement qu'après injection intraveineuse la pénicilline disparaît rapidement du sang en circulation. Au bout de quinze minutes environ, 75 % de la substance injectée a disparu, et au bout de 30 minutes approximativement 90 %. Les 10 % restants disparaissent lentement dans les 3 ou 4 h. suivantes.

Après injection intramusculaire, la concentration du sang monte rapidement, atteignant un maximum dans les 15-30 premières minutes. Elle reste stationnaire pendant la demi-heure suivante, et baisse ensuite graduellement. A la fin de la troisième ou quatrième heure on ne peut plus déceler dans le sang que des traces. Ces observations font ressortir les avantages de l'administration intramusculaire sur l'injection intraveineuse.

A la suite d'administration intrarachidienne on a démontré à plusieurs reprises la présence de pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien au bout de 24 h. *Cette constatation a été également faite à la suite d'administration intra-articulaire et intrapleurale.*

Normalement, l'excrétion de la pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien est faible ou nulle, mais en présence d'inflammation active des méninges, on peut déceler l'existence de quantités appréciables.

Il y a lieu d'insister sur le fait qu'actuellement les méthodes employées dans l'étude de l'absorption et de l'excrétion de la pénicilline sont dominées par la capacité du sang ou des urines d'inhiber la naissance d'un organisme choisi comme test. Elles peuvent fournir des indications de valeur pratique pour estimer les niveaux les plus élevés de médicament qu'il faut obtenir dans ce milieu, mais elles ne donnent aucun renseignement concernant l'activité biologique de substances contenant seulement

des traces de pénicilline. Il y a des raisons de croire que cette activité est très considérable.

Par exemple, on peut aisément démontrer que la pénicilline provoque une profonde modification dans les caractéristiques de la morphologie et du développement des streptocoques hémolytiques en dilution d'un millionième, c'est-à-dire bien au delà des propriétés bactéricides ou bactériostatiques. Il est nécessaire de poursuivre l'étude de la question pour déterminer si ces modifications sont associées ou non avec la virulence de l'organisme infectant, et s'ils ont une signification clinique.

La rapide excrétion de la pénicilline par le rein constitue un inconvénient et un avantage. A une époque où chaque unité de pénicilline est précieuse, on pourrait récupérer le médicament dans l'urine. Mais ce travail est pénible et seul le manque de médicament peut le justifier : la rapide détérioration de la pénicilline en contact avec l'urine, rendait aussi très aléatoire le résultat. Chez un malade qui put uriner chaque heure pendant onze heures après une seule dose, les urines furent immédiatement recueillies, et quoi qu'il continuât à excréter de la pénicilline après la dernière prise, on récupéra plus de 75 % de la dose. Il n'en était pas de même lorsque l'urine était recueillie en de grandes quantités à de plus longs intervalles.

Rammelkamp et Keefer (1943), qui ont étudié l'absorption, la sécrétion et la toxicité de la pénicilline, ont obtenu aussi des rendements variables de pénicilline dans les urines, mais il n'est pas encore clairement établi si la quantité totale est excrétée ou si une partie est détruite dans l'organisme.

La rapide élimination de la pénicilline a été très utile pour déterminer le temps mis par la pénicilline, injectée par différentes voies, pour arriver à la circulation, et pour disparaître. Après une injection intramusculaire ou intraveineuse, la pénicilline peut se trouver dans l'urine presque immédiatement, et après son injection intrapleurale, dans l'espace d'une heure.

La pénicilline est également concentrée par les reins puisqu'après une seule dose petite, on peut la découvrir dans l'urine, pendant un peu plus de 24 h., même lorsque la concentration n'a été en aucun moment assez élevée pour pouvoir être découverte dans le sang par les méthodes actuelles. Par conséquent, son administration dans l'infection urinaire a eu du succès lorsqu'elle n'a été répétée qu'une ou deux fois en

24 h., et au moyen de ces doses relativement faibles, on a fait disparaître des infections staphylococciques et streptococciques urinaires.

Dans de nombreux cas, on fit, régulièrement, des analyses de sang. Il n'y eut jamais de baisse du chiffre des globules rouges pendant le traitement à la pénicilline, et dans tous les cas très graves, il y eut une moyenne d'élévation de 250.000 à 500.000 érythrocytes par semaine. Vu le mauvais état du myocarde dans les septicémies, il ne sembla pas indiqué d'ajouter un nouveau travail au cœur, avec une transfusion du sang.

Nous avons vu que le passage de la pénicilline du courant sanguin aux cavités séreuses semble être faible (Kammelkamp et Keefer 1943, Fleming 1943, Florey 1943) et pour le traitement des infections des méninges de la cavité pleurale, des articulations et du péritoine, il est donc indiqué d'employer l'injection locale plutôt que la voie intramusculaire ou intraveineuse. La base physiologique de l'apparente imperméabilité relative de ces membranes, à la pénicilline, reste encore à découvrir.

On a soigneusement surveillé les signes de toxicité en liaison des analyses régulières de l'urée dans le sang et dans l'urine, et par des analyses hématologiques. Parfois l'urée du sang a augmenté, mais elle est redescendue dès qu'on a cessé l'administration de la pénicilline.

Nous pouvons rapprocher de cette constatation, l'observation de M. Marquez (*P. M.*, n° 7, p. 85, 17 fév. 1945) rapportant une septicémie à pneumocoques avec épanchement pleural chez un azotémique. La pénicilline a négativé l'hémoculture et le liquide pleural est devenu clair, mais le *malade a succombé à une néphrite azotémique*.

On n'a pas enregistré un seul cas avec de l'albuminurie. Lorsqu'elle existait au début, elle a disparu sous l'effet de la thérapeutique.

Une légère température accompagne généralement la première administration du médicament, mais elle disparaît ensuite graduellement. Cette élévation de température serait due à une absorption plus rapide des produits de dégradation bactérienne, plutôt qu'à un quelconque effet du médicament, bien entendu avec un produit débarrassé des substances pyrétogènes.

Voies et techniques d'administration.

De tous ces travaux résumés ici, il est facile de déterminer les différentes voies d'administration.

La voie dépendra surtout du malade, de son état, de son affection. Il n'y a pas de standard ni de règles précises.

Pourtant certaines voies offrent des inconvénients pratiques, et de nombreuses méthodes sont préconisées par les différents auteurs.

1° *Per os*, la pénicilline ne peut être administrée que sous forme de capsules gélatinisées solubles uniquement dans l'intestin. Dans ces conditions, chez un sujet normal, la pénicilline est absorbée, puisque le sang devient bactériostatique pendant 2 h., et l'urine pendant 7 h.

Mais le délai de dissolution des capsules est variable. On essaya de traiter deux malades au moyen de ces capsules introduites par un tube duodénal, mais on n'obtint pas d'amélioration clinique marquée, et il est probable que l'absorption est irrégulière et incomplète et le dosage trop faible.

Pourtant actuellement, il est préparé en Angleterre des capsules de pénicilline qui permettent déjà l'emploi du médicament par voie buccale. Ceci réalise un grand progrès dans la pénicillothérapie.

2° Dans les premiers travaux cliniques, on évita l'injection sous-cutanée à cause de la douleur qu'elle produit. Quoique d'après les travaux de Rammelkamp et Keefer (1943), il pourrait y avoir un certain avantage à employer cette voie puisqu'il semble qu'elle assure une concentration sanguine suffisante pendant plus de temps qu'avec l'injection intramusculaire ou intraveineuse ; mais le grand volume qu'elle nécessite est un inconvénient. Il s'agit dans cette technique d'une *instillation sous-cutanée ininterrompue*. Elle a été employée d'une façon intense dans la clinique de Stanford (U. S. A.).

La dose pour une période de 24 heures est préparée et administrée de la façon suivante :

On se sert de bouteilles de 100 cm³ de solution isotonique de chlorure de sodium ou de 5 % de dextrose stérilisés. La dose pour la

journée est de 200.000 U. O. ou moins, et cette quantité est dissoute dans 1.000 cc. de liquide.

L'appareil est monté avec un compte-gouttes inséré de telle façon que l'écoulement de la solution puisse être réglé. Le système est rempli d'environ 200 cc. de solution de pénicilline et l'aiguille est introduite dans le tissu sous-cutané flasque de la cuisse. La vitesse d'écoulement est alors réglée pour qu'en 24 heures la quantité entière de 1 ou 2 litres s'écoule. Si le total est 1.000 cc., la solution s'écoule à environ 10 gouttes par minute. En raison de détériorations possibles à la température ambiante, la provision de solution est conservée dans le frigidaire et l'on ajoute de temps en temps 100 à 200 cc³.

Il est bon de surveiller si le médicament s'écoule régulièrement, et s'il ne se produit pas une grosse accumulation au point d'injection. Une bonne surveillance de toute l'opération est nécessaire. L'écoulement d'ordinaire ne reste pas complètement constant pendant de longues périodes. Le nombre de gouttes par minute doit être augmenté ou diminué de temps en temps de façon à consommer tout le produit exactement en 24 heures. Avant de commencer l'introduction sous-cutanée, il est recommandé d'administrer une première dose unique de 15 à 20.000 U. O. dans une veine afin de faire monter rapidement le niveau du médicament dans le sang.

Mais cette méthode présente quelques désavantages, ainsi, dans certains des cas, au début principalement, l'endroit de l'injection est devenu extrêmement douloureux. Les solutions de pénicilline étant isotoniques et neutres comme réaction, il est difficile d'en déceler la cause. Il est possible que certaines préparations de pénicilline, qui sont fortement colorées (jaune brun à jaune) contiennent des substances irritantes. On a éprouvé moins d'ennuis de ce genre avec des produits récents plus purifiés qui, dans les dilutions employées n'ont qu'une teinte légèrement jaunâtre. De petites quantités de novocaïne ajoutées à l'infusion de pénicilline semblent également avoir eu de bons effets pour empêcher les douleurs locales.

Par ailleurs, on a noté parfois de fortes réactions fébriles, la température montant à 39°-40°C. Certaines de ces réactions peuvent être dues à la solution saline ou à des appareils d'infusion en mauvais état, mais elles sont plus probablement causées par des impuretés contenues dans la pénicilline. Ces réactions fébriles sont également moins fréquentes avec les préparations récentes.

Les avantages évidents de l'injection sous-cutanée ininterrompue sont :

1° Le procédé une fois mis en route est simple et peut être surveillé par une infirmière ou une garde-malade ;

2° Elle ne comporte que très peu de gêne pour le malade car on évite de fréquentes piqûres ;

3° Les membres n'ont pas besoin d'être immobilisés lorsque le malade dort ainsi qu'on doit le faire pour l'instillation intraveineuse continue. Des malades ont été traités pendant plusieurs jours et quelquefois une semaine, par instillation sous-cutanée ininterrompue, sans aucune difficulté technique.

La question la plus importante est de savoir si la pénicilline a autant d'effet lorsqu'on l'administre par la voie sous-cutanée que lorsqu'elle est introduite par la voie intraveineuse. Rammelkamp et Keefer signalent la rapide récupération dans l'urine d'environ $\frac{2}{3}$ de la pénicilline injectée par voie intraveineuse.

Les observations de Rantz et Kirby (U. S. A.) indiquent que dans certaines conditions l'excrétion de la pénicilline après injection intraveineuse se rapproche de 100 pour 100. Il est possible que la pénicilline administrée par voie sous-cutanée reste plus longtemps dans les tissus, et exerce peut-être un effet, alors même que les niveaux du sang sont plus bas qu'après des injections intraveineuses.

Cette parité du sujet est toujours à l'étude. En tout cas les valeurs de pénicilline par centimètre cube de plasma, lorsque 100.000 U. O. sont administrées en 24 heures sont approximativement 0,05 U. O. (injection sous-cutanée) et 0,10 U. O. (instillation intraveineuse).

Nous avons l'impression à l'heure actuelle que si la voie sous-cutanée est la meilleure dans les infections gonococciques et peut-être dans certaines autres, elle ne doit pas être utilisée au cours des infections staphylococciques dans lesquelles les pourcentages dans le sang doivent être relativement élevés pour obtenir les résultats désirés.

Si l'instillation intraveineuse ne peut être administrée, des injections intramusculaires intermittentes, combinées avec des injections sous-cutanées sont la meilleure alternative.

L'injection intraveineuse ininterrompue par la méthode d'instil-

lation semble être la route de choix dans les graves infections septiques. La préparation du produit et celle de l'appareil sont les mêmes que pour l'infusion sous-cutanée, sauf qu'on utilise une aiguille à biseau court.

Avec des malades dociles on peut utiliser les petites veines de la main ou du pied, mais il faut immobiliser l'aiguille avec un morceau de bande collante et un léger bandage de nuit. Avec des sujets agités, délirants ou indociles, une gouttière partielle est nécessaire.

Cette méthode permet en outre de se limiter à des doses moindres que toutes les autres voies pour un résultat superposable. En moyenne, on administre 20.000 unités par litre de sérum physiologique chloruré, ou de sérum dextrosé à 5 %. Il y a intérêt à laisser passer 100 à 200 cc. assez rapidement pour ralentir ensuite le débit à XXX ou XL gouttes à la minute.

Habituellement, la dose utile suivant ce mode est de 40.000 à 60.000 unités par jour. On a toute latitude d'entreprendre la cure à des concentrations bien supérieures (200.000 unités au litre), si l'on veut frapper fort sans injecter une trop grande masse liquidienne.

Les premiers malades traités par instillation intraveineuse présentaient souvent de violentes réactions fébriles. Les inconvénients de cette nature ont été beaucoup moins fréquents avec des préparations récentes de pénicilline. Chez certains malades il s'est produit également une thrombose des veines. Cet ennui est dorénavant en partie évité :

1^o du fait que l'on possède maintenant de la pénicilline moins irritable ;

2^o en n'administrant le médicament qu'à des concentrations non supérieures à 100.000 U. O. par litre ;

3^o en ne laissant pas séjourner l'aiguille plus de douze à vingt-quatre heures dans la même veine.

Parfois on a noté de l'œdème après 4 jours de traitement intraveineux, mais il ne faut pas oublier que ces malades reçoivent 30 gr. de chlorure de sodium. On a alors utilisé comme dissolvant du sel de sodium de pénicilline au lieu d'une solution saline, une solution de dextrose à 5 %. Ce changement a été suivi de la disparition de l'œdème.

Par voie intraveineuse on peut utiliser des solutions assez concen-

trées de 10.000 unités par exemple au centimètre cube sans précautions spéciales, mais cette technique offre le désavantage de nécessiter des injections renouvelées toutes les trois heures au minimum, puisque après 2 heures le sang ne contient pratiquement plus de pénicilline.

Le goutte-à-goutte offre donc sur cette méthode un intérêt indubitable.

La voie *intramusculaire* est, par contre, beaucoup plus en faveur. Bon nombre de médecins américains la préfèrent même dans tous les cas à la voie intraveineuse, non seulement pour sa simplicité, mais aussi parce que la pénicilline ainsi administrée s'élimine moins rapidement, ce qui, en définitive permet de se contenter des plus petites doses.

D'autres, comme Herrell, la réservent au contraire, aux impossibilités de la voie veineuse, en particulier, chez le jeune enfant. En tout cas les mêmes concentrations que pour la voie sous-cutanée sont de mise : 10.000 à 20.000 U. O., pour 5 à 10 cc. de sérum physiologique. Mais on peut parfaitement et sans danger en utiliser de bien supérieures à 5.000 et même 10.000 unités au centimètre cube lorsqu'on doit avoir recours à de fortes doses.

Pourtant quelques échantillons de pénicilline produisent une douleur prolongée avec les injections intramusculaires. Mais par cette voie on peut employer sans danger des produits qui occasionneraient peut-être, à cause de leur impureté, des thromboses veineuses ou autres accidents bénins.

La voie *rachidienne* paraît d'autant plus indiquée au cours des méningites que, chez le sujet sain, la pénicilline injectée dans les veines n'est pas retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien (Rammelkamp et Keefer, Nichols et Herrell, Pilcher et Meacham). Cela ne signifie pas qu'il en soit de même chez les malades. De toutes façons, il paraît prudent d'y associer malgré tout la voie intraveineuse, sans que cela soit indispensable. 5.000 à 10.000 unités sont une dose moyenne à injecter dans le liquide céphalo-rachidien.

D'autres voies d'administration tirent leur intérêt des cas particuliers auxquels elles s'adressent, la voie *pleurale* dans les pleurésies, *articulaire* dans les arthrites suppurées. La pénicilline pénétrant dans une cavité close s'élimine beaucoup plus lentement. Même la voie *per-sternale* a été employée.

Lorsqu'elle est injectée dans les cavités closes, on la retrouve encore dans le sang 24 heures après. Le sort de la substance est encore mal connu. Elle doit passer par le foie, puis se détruire pour une part ; et pour l'autre s'éliminer par les urines, dans lesquelles on peut la mettre en évidence.

L'administration locale a été largement mise en œuvre en Grande-Bretagne, à cause surtout de la rareté de la substance. Lorsqu'une infection se trouve nettement localisée, et qu'il existe une surface ou cavité qui doit contenir une forte proportion de pénicilline, on peut en appliquer localement, en utilisant un véhicule approprié. L'action de cette dose unique peut se prolonger pendant 24 heures.

Différentes préparations ont été préconisées.

Une poudre sèche de sel de calcium de faible puissance, c'est-à-dire une préparation relativement peu purifiée qui contient un faible pourcentage de pénicilline pure.

Une poudre composée d'une préparation de sel de calcium, mélangée à de la poudre de sulfamides, à une concentration de 2.000 à 5.000 unités de pénicilline par gramme. Cette préparation est très appropriée pour les insufflations.

Une dissolution dans l'eau distillée de 250 à 1.000 unités de pénicilline par cc.

Une pâte à laquelle on ajoute de la pénicilline à une concentration de 150 à 250 unités par cc. Avec cette préparation, l'activité du médicament peut se maintenir au moins pendant 24 heures.

En ophtalmologie, on peut mélanger à de la vaseline, ou un autre onguent, 500 à 800 unités par cc. On a appliqué des solutions de pénicilline directement sur l'œil, sous forme de bains.

Ces applications ont été faites suivant différentes techniques : soit sous forme de compresses imbibées de solution, soit en insufflation ou en essaimage de poudre sur les régions infectées. Une méthode qui est très efficace lorsqu'elle est applicable, puisqu'elle comprend le principe de maintenir une cavité fermée, est celle d'aspirer le pus et d'injecter une solution de pénicilline.

Une méthode intermédiaire consiste à enlever le tissu purulent endommagé d'un abcès, cavité ou blessure, suturer les bords en chair saine et insérer un ou plusieurs tubes étroits en caoutchouc, maintenus avec une suture, et qui arriveront jusqu'au plus profond de la cavité. On aspire alors le contenu de la cavité et la solution de pénicilline est injectée à travers les tubes. Le bout du tube se prolonge à travers le pansement. Les injections sont pratiquées à chaque

6 à 12 heures, suivant l'acuité de l'infection, durant une période minima de 5 jours.

Des fistules vieilles de plusieurs années ont été traitées avec succès moyennant l'injection sous pression, en ouvrant ainsi ses nombreuses ramifications. La bouche de la fistule est fermée par un bouchon de caoutchouc stérilisé afin de retenir le liquide, entre deux injections.

Cette rétention du médicament continuellement *in situ* pendant une certaine période constitue une caractéristique primordiale du traitement. Une interruption temporaire quelconque de l'influence inhibitrice de la pénicilline peut permettre une nouvelle prolifération bactérienne, et prolonger ainsi le temps nécessaire à l'élimination de l'infection.

On ne saurait trop insister sur la nécessité, suivant les cas cliniques, de combiner ces différentes méthodes. Instillation lente intraveineuse par exemple, pendant la journée, instillation sous-cutanée pendant la nuit, applications locales..., etc.

Actuellement on expérimente en Grande-Bretagne l'emploi de la pénicilline par voie buccale avec succès. Le produit est enrobé dans des capsules ayant subi une préparation spéciale de telle sorte que le médicament n'est pas attaqué par les sucs digestifs. Quoique ces expérimentations soient encore trop récentes pour permettre de tirer des conclusions pratiques, il semble pourtant que leur intérêt est loin d'être négligeable. Actuellement pour un effet égal, il faut employer une dose double à celle utilisée par voie parentérale.

Nous avons expérimenté dans le Service du Dr Benda, à la Salpêtrière, l'emploi de la pénicilline en aérosols. Quoique très encourageantes, nous ne pouvons encore tirer de ces expériences des conclusions thérapeutiques.

La détermination du progrès est souvent visible et spectaculaire.

Indices thérapeutiques.

Lorsque la température est redevenue normale, ce qui peut demander de 2 à 3 semaines, la guérison s'est déjà produite en grande partie. La radiographie, qui montre dans les infections des os une raréfaction rapide et souvent surprenante, doit être considérée comme un indice de la rapide absorption du tissu osseux endommagé, et non comme une aggravation de l'état.

Le personnel qui surveille le malade se rend compte des premiers indices de guérison. Après 1 ou 2 jours, le malade dort mieux, et ses douleurs se font beaucoup plus faibles. L'analyse bactériologique réalisée deux fois par semaine révèle la constante diminution des organismes d'infection et, plus tard, leur disparition totale, à condition que le médicament ait accès localement ou généralement, à toute la partie infectée, et qu'il n'existe pas de tissus morts servant à former des nids d'infection.

Si l'on n'observe pas une diminution de la croissance bactérienne pendant une semaine, il est recommandé de pratiquer l'aspiration ou l'intervention chirurgicale, dans le but d'avoir un meilleur accès.

La numération sanguine est aussi utile pour déterminer l'arrêt de l'infection ; une baisse constante du nombre des leucocytes jusqu'à une limite normale, et une augmentation du nombre des globules rouges, sont des indications de progrès réels.

Dans les infections locales, le traitement peut être suspendu après 5 jours dans les infections aiguës, mais il devra souvent être continué jusqu'à 3 ou 4 semaines dans les infections chroniques où il faut absorber beaucoup de tissus morts. En de tels cas, le résultat final dépendra de la prolongation du traitement jusqu'à ce que les épreuves bactériologiques indiquent que l'infection a été arrêtée.

Indications Contre-indications.

La pénicilline ne doit être employée que dans les affections dont les germes responsables sont sensibles. Il y a donc de nombreuses maladies qui sont des contre-indications à ce traitement.

On ne saurait trop insister sur le fait qu'un traitement considérablement prolongé pourra rendre un organisme sensible, réfractaire à la pénicilline. On devra tenir compte de ce fait dans la fixation de la dose à administrer. On a donc intérêt à employer dès le début, des doses plus élevées qu'au cours du traitement. Mais tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point, comme nous le verrons ultérieurement, en particulier Martin Henry, Dawson et ses collaborateurs en Amérique, qui préconisent des doses d'égale concentration pendant toute la durée du traitement.

La pénicilline semble être le meilleur agent thérapeutique pour :

1° Toutes les affections *staphylococciques*, avec ou sans bactériémie, ostéomyélite aiguë, anthrax, abcès du tissu cellulaire, méningite, thrombose des sinus, pneumonie, pleurésie purulente, blessures infectées, abcès du rein et abcès para-néphrétiques, etc... :

2° Tous les cas d'infections à *clostridies* : gangrène gazeuse, œdème malin, etc... ;

3° Toutes les affections *streptococciques hémolytiques* avec bactériémie, et toutes les affections locales graves ; cellulite, mastoïdite avec complications intracrâniennes, à savoir méningite, thrombose des sinus, etc..., infection puerpérale, péritonite, pleurésie purulente ;

4° Toutes les infections *gonococciques* banales ou compliquées d'arthrite, d'ophtalmie, d'épididymite ;

5° Toutes les infections *pneumococciques* des méninges, de la plèvre, de l'endocardé ;

6° Toutes les infections à *spirochètes* et *leptospires* ;

7° Une mention spéciale doit être faite pour les infections à *tréponèmes*, où l'on ne possède pas encore le recul suffisant pour juger de la thérapeutique, mais où de très grands espoirs peuvent être déjà autorisés.

La pénicilline n'agit pas dans :

les fièvres typho-paratyphoïdiques,	les leucémies,
les dysenteries bacillaires,	le pemphigus,
les colibacillooses,	la maladie d'Hodgkin,
les infections à <i>H. influenzae</i> ,	l'angine à monocytes,
les infections à <i>B. proteus</i> ,	la colite ulcéreuse,
les infections à <i>B. pyocyaneus</i> ,	les mycoses,
les brucelloses,	le paludisme,
la tuberculose,	la poliomyélite,
le rhumatisme articulaire aigu,	les moniliases,
les lupus,	la tularémie, etc...

En règle générale, les doses varient suivant les infections. A titre d'indication pour les doses de base, on peut préconiser :

Affections à staphylocoques.

Dans les septicémies, il faut injecter 20.000 unités par voie intramusculaire toutes les 4 heures, ou 100.000 unités en goutte à goutte intraveineuse par jour, et cela pendant plusieurs jours. L'allure clinique, l'hémoculture dicteront les doses ultérieures. On a pu administrer un million d'unités en quelques jours sans aucun inconvénient.

L'ostéomyélite chronique paraît nécessiter des doses au moins égales, car les infections chroniques sont en règle plus rebelles que les autres. *Dans la plupart des observations rapportées, la guérison a demandé en outre le secours de la chirurgie.*

Pour l'ostéomyélite aiguë, les abcès, 10.000 à 15.000 unités intramusculaires toutes les 4 heures pendant 5 à 7 jours suffisent souvent. Dans les pleurésies, arthrites, méningites, 20.000 unités par jour à renouveler 4 à 6 fois de suite, en injections locales, doivent venir à bout de l'affection.

Affections à pneumocoques.

Dans les pneumonies aiguës, on pourra administrer 10.000 unités, toutes les 4 heures, pendant 48 heures, pour autant qu'un état général grave paraisse mériter cette thérapeutique particulière.

Dans la pleurésie purulente, on injectera tous les 2 jours directement dans la cavité pleurale, 20.000 unités diluées dans 30 à 40 cc. de sérum physiologique. Il y aura généralement lieu de réitérer 3 ou 4 fois.

Dans la méningite, les résultats sont souvent beaucoup moins favorables. Injecter encore 20.000 unités, mais dans 5 à 15 cc. de sérum, à 2 ou 3 reprises, dans le canal rachidien, en se basant sur l'état bactériologique du liquide.

Affections à gonocoques.

L'urétrite gonococcique récente, et même les formes déjà plus anciennes, en particulier les formes sulfamido-résistantes,

de même que les arthrites, bénéficient électivement du traitement pénicillique.

Une dose globale de 100.000 unités sera souvent suffisante en injections intramusculaires renouvelées toutes les 4 heures dans le premier cas, intra-articulaires quotidiennes répétées 4 à 6 fois dans le second.

Affections à streptocoques.

Les affections à streptocoques non hémolytiques, le streptocoque viridans mis à part, ont, jusqu'à présent été trop peu étudiés de ce point de vue thérapeutique pour donner lieu à des conclusions valables.

Les affections à streptocoque hémolytique cèdent généralement avec 10.000 U. O. toutes les 4 heures par voie intramusculaire. Un traitement de 4 à 5 jours suffit généralement.

Affections à méningocoques.

Dans les septicémies prescrire 10.000 à 15.000 unités toutes les 4 heures, en poursuivant les injections, mais à un rythme moindre pendant les 2 premiers jours qui suivront la défervescence.

Dans la méningite, administrer 20.000 unités, intrarachidienne, par jour, ou une injection à renouveler 3 fois de suite.

Dans les arthrites enfin, employer 10.000 unités directement intraarticulaire, au même rythme que dans la méningite.

Syphilis primaire.

Enfin dans la syphilis primaire, des fortes doses sont préconisées telles que 2.400.000 U. O. en 5 à 8 jours.

Infections mixtes.

Celles-ci sont généralement difficiles à traiter, et sont relativement résistantes. Le dosage est conditionné par toute une

série de facteurs 20.000 U. O. toutes les 4 heures par voie intramusculaire jusqu'à obtention d'une réaction clinique.

Pour les autres infections, les données actuelles sont insuffisantes.

Dans les applications externes, les irrigations des canaux des sinus, ou les applications journalières de pansements humides de pénicilline contenant 100 U. O. par cc. donnent généralement un résultat satisfaisant.

Dans ces recommandations faites à titre de pure suggestion, nous attirons l'attention sur 3 points :

1^o La dose initiale recommandée est la même que les doses qui la suivent. Il ne semble pas qu'il y ait de raison valable pour administrer une dose de début massive. Pour ce premier point, comme nous l'avons déjà signalé, tous les auteurs ne sont pas du même avis ;

2^o Il n'est pas recommandé d'employer de plus hautes doses en présence de bactériémie qu'en l'absence de celle-ci. De fait la stérilisation proprement dite du sang lui-même est dans la plupart des cas une question relativement simple ;

3^o La voie intramusculaire est recommandée pour toutes les injections. Très souvent, le dosage employé a été inférieur à celui recommandé dans les différents traitements que nous aurons l'occasion de relater dans le chapitre suivant.

Bien que les résultats aient été satisfaisants dans l'ensemble, on a utilisé ces faibles doses pour économiser le stock limité de pénicilline. On aurait probablement obtenu une réaction plus rapide dans certains cas en utilisant de plus grandes quantités du produit. Une expérience prolongée s'impose pour déterminer le dosage efficace minimum jusqu'au moment où l'approvisionnement en pénicilline se fera régulièrement.

CHAPITRE VIII

Applications thérapeutiques.

Septicémies. — Ostéomyélites. — Staphylo et streptococcies cutanées. — Anthrax. — Furoncles. — Abscesses. — Angine de Ludwig. — Infections urinaires. — Blennorragies. — Arthrites. — Méningites. — Affections pleuropulmonaires. — Endocardites. — Applications en ophtalmologie. — Applications en Oto-Rhino-Laryngologie. — Applications dans la Syphilis primaire. — Blessures de guerre.

La bibliographie est actuellement très riche en différents rapports sur les traitements, les guérisons, et parfois les échecs obtenus avec la pénicilline dans de nombreuses affections.

Nous allons essayer de rapporter les cas qui nous paraissent les plus typiques, dans l'application thérapeutique de la pénicilline.

1^o Septicémies.

La littérature rapporte de nombreux cas de septicopyhémie à staphylocoques traités par la pénicilline. Elle est moins riche pour les septicémies à streptocoques ou pneumocoques. Ceci tient surtout au fait que la sulfamidothérapie a fait réaliser des grands progrès, en particulier dans les affections streptococciques.

A titre d'exemple, nous donnons ici un tableau de 18 cas de septicopyhémie à staphylocoques, traités avec des résultats variables, par la pénicilline.

Infections staphylococciques avec septicopyhémie et hémoculture positive.

N°	Foyer initial	Age	Pénicilline : Mode de traitement. Unités : toutes heures	Durée jours	Dose totale Unités	Résultats	Observations
1	Ostéomyélite	74	10.000, 3 h., I.-M.	30	2.500.000	Satisfaisant	Les 4 ^e et 5 ^e lombaires sont détruites. 2 rechutes de l'infection à la suite d'interruption de traitement. Résul- tat final complètement satisfaisant.
2	Ostéomyélite	12	5.000, 3 h., I.-M.	5	190.000	Satisfaisant	Réaction immédiate dans un cas aigu au début.
3	Ostéomyélite	15	5.000, 3 h., I.-M.	16	640.000	Satisfaisant	2 rechutes de l'infection. Guérison fi- nale.
4	Ostéomyélite	12	20.000, 4 h., I.-M.	23	1.880.000	Satisfaisant	1 rechute de l'infection locale à la suite de l'interruption du traitement.
5	Ostéomyélite, arthrite suppurante	12	10.000, 3 h., I.-V. et I.-M.; 25.000 I.-arti- culaire en une seule fois	19	1.690.000	Satisfaisant	Bactériémie et arthrite suppurante ju- guée, infection locale persistante.
6	Furoncle	14	5.000, 3 h., I.-V.	5	180.000	Satisfaisant	Culture du sang devenue négative dans les 24 h.
7	Anthrax, abcès du pou- mon, réaction pleurale	33	25.000, 3 h., I.-M.	9	1.800.000	Satisfaisant	Guérison remarquable d'un malade dans un état désespéré, anthrax drai- nés chirurgicalement.
8	Abcès périnéphrétique	28	5.000, 3 h., I.-M.	11	440.000	Satisfaisant	Infection aiguë consécutive à drainage chirurgical, réaction immédiate.

9	Abcès multiples du poumon	2 m. $\frac{1}{2}$	2.500, 3 h., I.-M.	32	602.000	Médiocre	Rechute ultérieure à laquelle l'enfant succomba.
10	Abcès épidural, paraplégie	58	5.000, 3 h., I.-M.	14	515.000	<i>Décédé</i>	Infection générale et locale jugulée, décès dû à des complications associées à la paraplégie.
11	Blessure chirurgicale infectée	49	5.000, 3 h., I.-V.	6	260.000	Satisfaisant	Sulfamidothérapie inefficace.
12	Stomatite, broncho-pneumonie	18 jrs	2.500, 3 h., I.-M.	16	320.000	Satisfaisant	Id.
13	Urétrite traumatique, thrombophlébite	58	5.000, 4 h., I.-M.	18	575.000	Satisfaisant	Id.
14	Septicémie	9 jrs	5.000, 3 h., I.-M.	5	20.000	<i>Décédé</i>	Enfant insuffisamment traité dans les dernières phases de la cure.
15	Septicémie origine inconnue	56	10.000, 3 h., I.-M.	10	840.000	Satisfaisant	3 cultures de sang positives avant commencement du traitement, infection primaire indéterminée.
16	Bactériémie d'origine inconnue, abcès pleural	40	20.000, 4 h., I.-M.	5	600.000	Satisfaisant	Réactions assez bonnes chez un malade gravement atteint, traitement général seulement.
17	Endocardite aiguë, abcès mitral et autres	73	20.000, 4 h., I.-M. 1 jr. 10.000 I.-V. 2 jrs 20.000, 4 h., I.-M.	3	480.000	<i>Décédé</i>	Infection généralisée chez un cardiaque décomprimé, avec gangrène diabétique.
18	Bursite apparente	53	Traitement local pendant 10 jours	7	600.000	Satisfaisant	Infection grave affectant tout l'arrière-bras, traité en combinaison avec chirurgie.

Nous remarquons dans ce tableau, que les âges varient de 9 jours à 74 ans. Dans certains des cas avec ostéomyélite, l'infection persistait depuis longtemps parfois avant l'application du traitement pénicillé.

Dans 2 des cas la thérapeutique fut utilisée après l'acte chirurgical, 3 cas présentèrent des rechutes, mais cédèrent à une deuxième application de traitement.

3 cas eurent une issue fatale, dont un du fait d'une rechute après une bonne réaction initiale au traitement.

Les 3 cas avec une issue fatale méritent une mention spéciale :

1^o Un enfant de 9 jours, atteint de septicémie, fut traité *insuffisamment* pendant 4 jours. A noter toutefois qu'un résultat complètement satisfaisant fut obtenu chez un autre enfant âgé de 18 jours, affecté d'un type d'infection plus ou moins comparable à la précédente, mais qui fut traitée d'une façon plus intense.

2^o Dans un cas d'abcès épidual et de paraplégie complète, l'infection locale et générale fut jugulée, mais la mort survint à la suite de complications résultant de la paraplégie.

3^o Un malade avec endocardite aiguë et infection générale, fut traité aux dernières phases de la maladie.

Parmi les cas où la mort survint après une réaction initiale, les abcès longs, multiples et de la bactériémie se produisirent chez un enfant de 2 mois 1/2. L'infection du sang avait été promptement jugulée, et les lésions pulmonaires se guérissaient graduellement. Plusieurs semaines plus tard toutefois, l'infection pulmonaire revint, et, en raison de certaines difficultés, on n'entreprit pas de nouveau traitement.

En définitive donc, des résultats satisfaisants ont été obtenus dans tous les cas de bactériémie staphylococcique dont on pouvait raisonnablement escompter une réaction favorable.

Les cas 1 et 3 avec rechutes, sont des exemples du traitement probablement insuffisant. Pour le cas 3, dans lequel on n'avait administré que 5.000 unités toutes les 3 heures, l'infection est revenue 2 fois, et il a fallu continuer le traitement pendant seize jours au total. Le cas 1, dans lequel fut administré 10.000 unités toutes les 3 heures, donna lieu de même à des rechutes, et dut être traité pendant trente jours au total.

Très probablement l'infection aurait pu être complètement jugulée dans une période plus courte, si la thérapeutique avait

été mieux dosée. D'autre part, l'infection dans le cas 7 dans lequel 25.000 U. O. furent administrées toutes les 3 heures pendant 9 jours, aurait très probablement cédé à une dose moins forte du médicament. Il est probable que le dosage minimum nécessaire, se trouve entre ces 2 extrêmes.

Enfin, 2 cas de ce groupe, d'un intérêt tout particulier, sont brièvement résumés ci-après :

Le cas n° 11 : Un homme de 49 ans avait subi une ostéo-synthèse pour une fracture du col du fémur. Le traitement s'était passé sans incident jusqu'au 10^e jour qui avait suivi l'opération. A ce moment, la température avait monté. Le 12^e jour, le malade eut un frisson avec une leucocytose à 16.000. L'inspection de la blessure au 14^e jour révéla la présence d'infection. La culture du sang fut positive pour le staphylocoque doré hémolytique. On fit un drainage local, et le malade commença une cure de sulfadiazine. La blessure fut ouverte largement et toutes les sutures retirées. Malgré la dose maxima de sulfadiazine en combinaison avec le peroxyde de zinc, le malade continua à présenter une température élevée avec des frissons pendant les 4 jours suivants, et la culture du sang demeura positive. A ce moment on entreprit les injections de pénicilline, intraveineuses, à raison de 5.000 U. O. toutes les 3 heures. 48 heures après, la culture du sang était devenue négative et la température avait baissé constamment et était redevenue normale 6 jours après le début de la cure de pénicilline. La convalescence qui suivit se passa sans incident.

C'est un exemple intéressant de la synergie entre les sulfamides et la pénicilline : nous constatons, en effet, que la dose totale de pénicilline est relativement faible pour un résultat très satisfaisant.

Le cas n° 12 : Un nourrisson de 18 jours est amené dans un état très grave, cyanosé, la respiration haletante, la bouche et le nez remplis de sécrétions muqueuses. Sur la face postérieure du pharynx, on notait la présence d'une membrane brunâtre. Les cultures des sécrétions du nez et de la gorge révèlent l'existence de staphylocoque doré hémolytique.

Les cultures de sang étaient également positives pour le staphylocoque doré hémolytique. Les radioscopies révélèrent une pneumonie lobulaire.

L'enfant fut placé sous une tente d'oxygène.

On lui administra par injection sous-cutanée, une solution de 5 % de sulfadiazine. Au 6^e jour, il n'y avait pas d'amélioration sensible, en dépit d'un pourcentage de sulfadiazine, dans le sang, de 13 mgr. par cc. On entreprit alors le traitement pénicillé, à raison de 5.000 U. O. toutes les 3 heures en injections intramusculaires. Au bout

de 24 heures, le nourrisson manifesta un mieux sensible, et dans les jours qui suivirent, les progrès furent rapides. La culture du sang devint rapidement négative, la membrane de la bouche disparut, et la radioscopie au cours de la troisième semaine révéla une complète disparition de la pneumonie lobaire.

Ce cas illustre la rapidité de la guérison des affections pulmonaires, rebelles à la sulfamidothérapie.

Un autre cas intéressant, non mentionné sur le tableau, fut celui d'un homme de 64 ans, en observation pour une infection grave de l'arbre urinaire, dû au staphylocoque doré. Une culture de sang positive au staphylocoque doré, fut obtenue le 4^e jour après son admission. Le 5^e jour, on institua un traitement à la pénicilline. A ce moment-là un murmure systolique put être entendu, et le diagnostic d'endocardite aiguë fut posé. Après avoir reçu 30.000 unités de pénicilline par la méthode d'instillation intraveineuse, le malade mourut. Il avait été traité pendant plus de 12 heures. L'autopsie révéla une endocardite aiguë, et de multiples abcès dans les deux reins.

Dans les autres cas de septicémies, à streptocoques ou pneumocoques, les résultats obtenus ont été beaucoup plus brillants que dans les septicémies à staphylocoques. Réserve faite pour les endocardites à streptocoque viridans où l'issue fatale est la règle.

On peut déduire que la présence d'endocardite ou même d'un souffle cardiaque n'autorise l'utilisation de la pénicilline que lorsqu'on dispose de grandes réserves (Cf. endocardites et pénicilline).

C'est un fait paradoxal, que les septicémies à staphylo soient les plus longues à réagir étant donné que le staphylocoque est parmi les germes Gram-positif celui qui se révèle le plus sensible à l'action de la pénicilline *in vitro*.

La synergie sulfamide pénicilline peut rendre des services appréciables lorsqu'on ne dispose pas de doses suffisantes de pénicilline. On peut utiliser des doses moyennes qui peuvent venir à bout d'une septicémie traitée par ailleurs avec des sulfamides. Nous rapportons un cas signalé par M. Mouquin (P. M. ; n° 7, 17 février 1945) septicémie à staphylocoques résistante à la méthylidiazine, et céder à 300.000 U.O. de pénicilline. De nouveaux accidents se produisirent une fois le traitement cessé, tels que méningomyélite, escarres. La méthylidiazine amena une régression progressive.

2° Ostéomyélites.

Dans les ostéomyélites qui ne s'accompagnent pas de septiciémies les résultats obtenus ne sont très satisfaisants que lorsque le traitement pénicillé est conduit concomitamment avec le traitement chirurgical.

Voici un tableau comprenant 4 cas illustrant cette donnée. Là où le traitement chirurgical n'a pu être institué, le résultat n'a pas été satisfaisant.

Affections	Age	Dose. Voies	Durée Trait.	Total en unités	Résultats
Ostéomyélite chronique et arthrite suppu- rante.	56	10.000, 3 h., I.-M. 10.000 intra-arti- culairement, pen- dant 2 jours	18	1.400.000	Non satisfaisant. Cas com- pliqué dans lequel une in- tervention chirurgicale était impossible. Infection provisoirement jugulée, traitement insuffisant pour un organisme relati- vement réfractaire.
Ostéomyélite chronique	22	10.000, 4 h., I.-M.	8	400.000	Satisfaisant. Intervention chirurgicale.
Ostéomyélite chronique	23	5.000, 3 h., I.-M. 10.000 localement pendant 12 jours	7	300.000	Non satisfaisant. Réaction de début satisfai- sante, poursuite du traite- ment avec chirurgie.
Ostéomyélite	38	10-20.000, 4 h., I.-M.	11	1.080.000	Satisfaisant. Ostéomyélite chronique, vieille de 34 ans, traitée concurrentement avec in- tervention chirurgicale méthodique.

Cette observation prouve très clairement cette donnée.

Un garçon entra à l'hôpital pour ostéomyélite chronique ; les lésions existaient depuis 36 mois, intéressant la cheville, le genou et l'aine gauche, la cheville, la cuisse droite et le dos. Au moment de l'entrée il y avait 3 fistules d'où s'écoulait un pus verdâtre riche en staphylocoques dorés. L'une des fistules pénétrait profondément dans la colonne vertébrale. Toutes étaient associées avec des lésions destructives chroniques de l'os, comme le montraient de nombreuses opérations chirurgicales.

L'examen physique ne révélait rien de plus que les cicatrices, les fistules et une légère élévation de la température.

Entre le 21 septembre et le 1^{er} novembre, il reçut 2.250.000 U. O. de pénicilline, la plupart du temps par instillation intraveineuse, mais parfois par injection sous-cutanée. La dose quotidienne variait de 60.000 à 200.000 U. O. Entre le 8 et le 18 octobre, 40.000 U. O. environ, dans une solution saline furent injectées profondément dans une fistule (5 cc. toutes les 3 h.). Les résultats de ce *traitement furent décevants*. L'écoulement ne fut pas amoindri, les tissus ne se fermèrent pas et les cultures demeurèrent positives.

Dans d'autres observations nous notons que l'instillation de pénicilline, dans les fistules ostéomyélites chroniques, est jusqu'ici restée sans effet. Peut-être parce que le médicament s'écoule, avant d'agir en concentration efficace. Des sondes minces insérées dans les profondeurs mêmes d'une fistule, et irriguées à de fréquents intervalles, de solution de pénicilline, n'ont pas résolu ce problème.

L'explication de ceci nous est donnée par Abraham déjà en 1941, qui écrivait : « Les bactéries ne disparaissent pas facilement des lésions tant qu'il y a des tissus morts tels que des escarres ou des séquestres.

Elles ne disparaîtront pas non plus si l'accès du médicament n'est pas parfait. Au cours d'un traitement général, cela se produit pour des cavités d'abcès non drainées, et des cavités séreuses où la pénicilline arrive avec le courant sanguin à la périphérie seulement de la région infectée. »

Nous notons les mêmes faits au cours du traitement local, sur des fistules qui n'ont pas été complètement ouvertes, ou dans des zones infectées, où, malgré l'acte chirurgical, le médicament n'est pas en contact intime avec toute la région.

Enfin, il est très intéressant de signaler les aspects radiologiques pendant la pénicillothérapie. Il se produit une raréfaction extrêmement rapide de l'os affecté, et la radiographie, en moins d'une semaine, souvent après 2 ou 3 jours suggère une aggravation, cependant que les signes cliniques indiquent une amélioration. Des radiographies ultérieures démontrent la rapide reformation de tissu osseux, en comparaison avec les témoins.

Si, dans une infection chronique, l'os nécrotique a été déjà séparé avant de commencer le traitement à la pénicilline, la

raréfaction se produira tout autour du séquestre, et ainsi, il peut être très facilement localisé, et enlevé chirurgicalement.

De ce qui précède, nous pouvons déduire que dans les infections aiguës non compliquées 10.000 U. O. toutes les 4 heures nous paraissent une dose convenable.

Dans les affections chroniques, surtout celles atteignant les os longs il faut des doses de 20 à 25.000 U. O. toutes les 3 ou 4 heures. En outre, une chirurgie méthodique comportant tous les débridages indispensables, enlevant les tissus morts et les corps étrangers est absolument nécessaire. Lyons (U. S. A.) recommande dans les infections ostéomyélitiques des os longs 20 à 25.000 U. O. toutes les 3 ou 4 heures pendant 4 jours avant le complet débridage chirurgical et pendant 9 jours après.

Il a été constaté enfin que les affections des os longs nécessitent des doses supérieures à celles des os plats.

3° Staphylococcies.

Dans les *staphylococcies cutanées*, la pénicilline a donné jusqu'à présent des résultats remarquables, à des doses relativement peu élevées.

MM. René Martin et Reboul rapportent l'observation d'une staphylococcie de la face traitée par des injections locales de pénicilline. Elle concernait une lésion diffuse de l'aile du nez, avec traînées de lymphangite importantes chez une femme dont l'état général était très altéré. Elle reçut 25.000 U. O. par jour, pendant 3 jours consécutifs, soit une dose totale de 75.000 U. O.

La solution faite dans du sérum physiologique est très douloureuse. On peut, pour supprimer l'impression de brûlure accusée par le malade, ajouter 2 % de Novocaïne à la solution pénicillée.

Par ailleurs, des exemples de guérison immédiate sont notés dans la bibliographie anglo-saxonne. Par exemple, nous trouvons un cas de staphylococcie du cuir chevelu (Wallace E. Herrel), guéri en 2 jours avec 20.000 U. O. toutes les 4 heures, en injection *intramusculaire* (dose totale : 240.000 U. O.).

Enfin, dans un cas de staphylococcie du visage et du cou, réaction immédiate avec 5.000 U. O. en *intramusculaire*, toutes les 3 heures pendant 3 jours (dose totale 125.000 U. O.).

L'action thérapeutique peut se schématiser ainsi :

1^o Suppression de la douleur de 1 à 2 heures après l'infiltration : les malades notent un soulagement appréciable.

2^o Retour à la normale de la température, et amélioration rapide de l'état général : 12 à 24 heures après la mise en œuvre du traitement, la température tombe au-dessous de 38°. 24 heures plus tard, elle est normale. Les malades qui retrouvent leur sommeil se sentent beaucoup mieux.

3^o Régression rapide des signes locaux, résorption sans suppuration, guérison rapide, c'est là, en effet, le point le plus curieux de ce traitement. Outre la rapidité d'action de la pénicilline, on est frappé de constater que, tandis que les œdèmes les adénites, les traînées de lymphangite régressent en quelques heures, les collections purulentes se résorbent sans suppurer. Ce mode d'évolution permet une guérison sans cicatrice, chose très appréciable dans les lésions de la face.

4^o Des applications locales réussissent très bien dans les affections cutanées, telles que l'impétigo et le sycosis. Ces applications peuvent se faire suivant les procédés déjà décrits. Nous recommandons particulièrement l'application locale avec le mélange pénicilline-sulfamide.

4^o Anthrax.

Dans les anthrax, la pénicilline agit remarquablement quoique lentement. En général, il n'y a pas de grand changement dans les premiers jours.

Nous trouvons quelques observations dans la littérature américaine surtout. Voici un cas observé par Martin Henry, Dawson. Il s'agit d'un anthrax volumineux chez un homme de 32 ans. Il reçut 5.000 U. O. par voie intra-musculaire, toutes les 3 heures pendant 4 jours. (Dose totale 175.000 U. O.) La réaction fut progressive.

Un autre cas beaucoup plus compliqué, avec septicémie, est relaté ailleurs (William, M. Kirby) :

Le malade était un ouvrier de 31 ans qui semblait moribond, et l'histoire de sa maladie fut obtenue indirectement. Cinq jours auparavant, un anthrax s'était développé dans la région de l'épaule gauche. L'état général s'altéra très rapidement : frissons, fièvre, délire et hébétément. Deux jours plus tard, l'anthrax fut incisé et des grandes

doses de sulfathiazol furent administrées. La culture du sang se révéla positive. On ne nota aucune réaction à la thérapeutique, et il fut dirigé sur l'hôpital de l'université de Stanford. C'était un homme à figure rouge, déshydraté, apparemment mourant. Un volumineux anthrax avec induration, de 20 cm. de diamètre avait été incisé, et il y avait un drainage avec du pus peu épais qui avait donné naissance à du staphylocoque doré. Il présentait en outre de petits furoncles sur la main et le bras droits. La respiration variait de 50 à 80 à la minute, et on notait une matité à la base droite du poumon droit avec de nombreux râles. La leucocytose était à 18.000, et le sang en culture produisait 35 colonies de staphylocoque doré.

La pénicilline lui fut administrée par instillation intra-veineuse, à la cadence de 400.000 U. O. pour le premier jour, en diminuant par la suite à 158.000 U. O. et finalement 50.000 à 60.000 U. O. par jour. Une quantité totale de 2.560.000 U. O. fut administrée sur une période de 20 jours. Pendant les premiers 9 jours, il n'y eut pas d'amélioration notable, bien que le malade semblât un peu moins intoxiqué. L'anthrax se résorbait progressivement, mais la pneumonie continuait, et il y avait des signes bien marqués d'hépatisation de la partie inférieure du poumon droit.

Le 9^e jour, il y eut une amélioration nette, la température tomba rapidement, le malade devint lucide se sentit mieux, et les signes pulmonaires commencèrent à disparaître.

Au 12^e jour, la température était normale.

Mais le 15^e jour, clocher à 39°. Une nouvelle instillation intra-veineuse fut préconisée, et la température baissa aussitôt. Au 20^e jour le malade sembla guéri, les poumons étaient presque clairs, l'anthrax était guéri, et la température normale.

MM. René Martin, B. Sureau et A. Vittoz rapportent un cas d'anthrax de la lèvre supérieure à évolution extensive grave, traité par la pénicilline. Le traitement par infiltration locale aboutit à la guérison totale sans suppuration en 4 jours. A la préparation pénicillée fut ajouté 2 % de novocaïne. Les auteurs insistent également sur l'intérêt qu'il y a à associer au traitement local pénicillé, un traitement général sulfamidé.

Les anthrax simples, sans complications septicémiques peuvent être traités par voie parentérale ou par injections locales. Cette dernière voie d'introduction réalise une concentration de pénicilline suffisante, en employant des doses moindres.

Il en est de même dans les furoncles:

Nous rapportons ici le cas suivant, chez un homme de 59 ans, présentant un furoncle de l'aile du nez avec traînées de lymphangite et œdème considérable de la face. Il reçut 5.000 U. O. toutes les 3 h. par voie intramusculaire pendant 6 jours (dose totale 235.000).

Guérison absolue, mais la réaction au traitement fut lente.

5° Abscess.

Dans les abcès : souvent on a besoin d'un changement radical de la technique chirurgicale. C'est ainsi que la cavité d'un abcès ou d'une autre zone infectée qu'on ouvrirait complètement dans les circonstances habituelles, et qu'on drainerait normalement peut, soit ne pas être ouverte, mais seulement traitée par des aspirations et par l'injection d'une solution de pénicilline, soit être vidée, puis suturée à nouveau et fermée, sauf une petite ouverture qui contient un tube par lequel on introduit la solution à des intervalles réguliers.

Pourtant dans un cas d'abcès hépatique multiple, à streptocoques, le résultat du traitement fut décevant.

Au contraire, l'angine de Ludwig et les cellulites diffuses de la face guérissent parfaitement bien. Pour l'angine de Ludwig, il faut en général employer 10.000 U. O. toutes les 3 h. La voie intramusculaire semble indiquée, il faut escompter une réaction satisfaisante dans les 48 h.

Les abcès paranéphrétiques réagissent également bien à la pénicilline. Les cas ne sont pas nombreux dans la littérature, car le traitement habituel est en général satisfaisant, et de toutes façons, une fois l'abcès collecté, même un traitement pénicillé intense ne peut pas faire différer l'intervention chirurgicale.

Voici un cas illustrant ces données :

Un homme de 50 ans fut hospitalisé du 14 juin au 19 juillet 1943, pour traitement d'un abcès para-néphrétique droit. A la suite d'un drainage chirurgical et de l'administration de sulfadiazine, son état s'améliora considérablement, et il sortit de l'hôpital (Arthur L. Bloomfield San-Francisco). Le 29 août il revint à l'hôpital, se plaignant de frissons et de fièvre les 3 jours précédents. La température était élevée, et la leucocytose bien marquée, mais une culture de sang demeura stérile. On explora l'abdomen et l'on découvrit au moins 3 abcès dans

le lobe droit du foie dont on recueillit du pus contenant une pure colonie de streptocoques anaérobiques non hémolytiques. Le siège du vieil abcès para-néphrétique fut exploré, et l'on constata qu'il renfermait un peu de pus. Les deux incisions furent drainées et l'on administra de la sulfadiazine, mais sans succès.

On décida donc de lui administrer un traitement pénicillé. Il fut institué au 8^e jour d'hôpital. Le malade reçut 200.000 U. O. par jour principalement par les voies sous-cutanées et intra-veineuses pendant 7 jours. Au total 600.000 unités de pénicilline furent administrées.

Pendant le traitement le malade sembla éprouver une grande amélioration générale, mais il continua à avoir une fièvre irrégulière, la température oscillant entre 39 et 40 journallement. Peu après la cessation du traitement par la pénicilline, la température du patient baissa, et la présence de colibacille ayant été démontrée dans le pus sortant des plaies opératoires, on lui administra à nouveau de la sulfadiazine aux doses ordinaires. L'état du malade s'améliora d'une façon durable, sa température devint normale et les plaies guérirent. Il quitta l'hôpital le 22 août, 33 jours après le début du traitement par la pénicilline. Le 15 octobre, il écrivit une lettre enthousiaste pour annoncer sa complète guérison.

Il est extrêmement difficile d'évaluer l'effet de la pénicilline dans le cas qui précède. Elle n'a certainement pas produit une guérison immédiate, mais elle semble avoir « fait tourner le courant » chez un malade considéré comme perdu.

6° Infections urinaires.

Les infections urinaires lorsqu'elles sont dues à des germes sensibles à la pénicilline sont très facilement curables. Le médicament se concentrant dans les reins et étant éliminé en presque totalité par les urines, les doses peuvent être bien plus petites que dans les autres infections.

Chez un enfant de 6 mois, avec une infection urinaire persistante due au staphylocoque doré, la pénicilline fut donnée par voie orale avec du bicarbonate de sodium (pour neutraliser l'acide gastrique) pendant 7 jours. Quoique l'on ne put trouver de la pénicilline dans le sang, l'urine devint fortement bactériostatique et l'infection disparut.

Même *per os*, les urines deviennent bactériostatiques. Il est évident que par voie parentérale, avec une dose plus faible, les résultats seraient les mêmes.

Dans les cas d'infection vésicale, le médicament pourrait être institué directement. Les résultats que nous avons pu réunir avec cette méthode ont tous été satisfaisants,

Pour les affections du rein et du bassin, il est préférable d'avoir recours à la voie intraveineuse. La concentration du médicament est presque immédiate à l'endroit désiré.

Chez un nourrisson de 6 mois, Abraham a obtenu, avec cette méthode des résultats satisfaisants.

Certes, la voie intramusculaire peut donner de bons résultats.

Enfin, un cas de pyélonéphrite chronique, avec calculs, nous paraît fort intéressant. Il s'agit d'un homme de 24 ans qui reçut pendant 9 jours 10.000 U. O. toutes les 4 heures, par voie intramusculaire (Dose totale 500.000 U. O.). Le traitement n'influença en rien l'évolution de la maladie. On fit donc une culture des germes responsables : staphylocoques dorés, *in vitro*, cet organisme était résistant à la pénicilline.

Chez un homme de 39 ans présentant un kyste rénal, infecté, on administra 5.000 U. O. toutes les 3 heures, par voie intramusculaire, pendant 6 jours (Dose totale 280.000 U. O.). Ce malade était dans un état désespéré, le kyste s'étant rompu au moment de l'opération.

Les séquelles de l'opération furent satisfaisantes. Le malade guérit complètement.

7° Gonococcies.

Les urétrites aiguës ou chroniques gonococciques sont classées parmi les affections sensibles à la pénicilline, au point que le terme « miraculeux » a paru devoir être employé dans une grande partie de la littérature anglo-saxonne.

Dans la bibliographie britannique nous notons 129 cas de gonorrhée, dont le traitement fut uniformément satisfaisant, et des informations ultérieures (Lancet, 1943, Garrod, 1943) ont confirmé la très rapide réponse au traitement dans cette affection sans tenir compte de la sulfamido-résistance.

La découverte de l'activité curative de la pénicilline dans l'infection gonococcique, est due à Mahoney, Ferguson, Buckholtz et van Slyke. On peut dire qu'il n'y a pas d'infection microbienne qui réponde aussi promptement au traitement pénicillique. C'est ce qui résulte des nombreux cas se rapportant à la ques-

tion. Ainsi Ferguson et Buckholtz traitent un grand nombre de malades (dont quelques-uns réfractaires aux sulfamides) par voie intraveineuse et intramusculaire (100.000 U. O. en 3 à 6 injections). Il y eut seulement 4/100^e de pénicillo-résistants.

L'injection intramusculaire est plus avantageuse que l'administration endoveineuse. Miller, Scott et Moeller relatent 21 cas (âge de la maladie : 5 à 8 jours), dont des sulfamido-résistants, ou offrant des complications (prostatite ou épидидymite) traités par 50.000 à 100.000 U. O. en injections intramusculaires journalières (à trois heures d'intervalle). Guérison rapide. Déjà trois heures après la première injection, diminution des écoulements qui se clarifient et s'arrêtent entre la cinquième et la sixième heure. A ce moment, disparition des gonocoques.

Fait important : *l'application locale est inopérante. Le traitement général est le seul vraiment efficace, alors que l'action locale est négligeable.* Examiné huit jours après la première cure, les malades se révèlent exempts de gonocoques.

Au cours de la pénicillothérapie, on constate des modifications morphologiques des gonocoques intracellulaires. Des effets identiques ont été enregistrés par Herrel (qui pratique des injections intraveineuses goutte à goutte), par Bloomfield, Lowell, Rantz et Kirby, Turner et Sternberg (95 % de guérison), Cohn, Studdiford et Grunstein (blennorragie féminine), Dawson et Hobby (gonococcie masculine, 2 jours de traitement suffisent), Robinson (95 cas dont des arthrites), Oard, Jordan, Nimaroff et Phelan.

Les résultats sont donc admirables, surtout dans les gonococcies sulfamido-résistantes, de plus en plus fréquentes à l'heure actuelle.

La méthode thérapeutique est, en général la suivante, actuellement, pour l'urétrite aiguë :

Age	Doses en unités par heure-voie	Jours de tr.	Dose totale	Résultats	Observation
25	10.000, 3 h., I.-M.	2	180.000	Satisfaisant	Lames et cultures négatives en 2 jours
24	20.000, 4 h., I.-M.	2	100.000	—	
30	15.000, 4 h., I.-M.	1 1/2	150.000	—	
23	15.000, 4 h., I.-M.	1 1/2	150.000	—	
26	15.000, 4 h., I.-M.	1 1/2	150.000	—	
20	15.000, 4 h., I.-M.	1 1/2	150.000	—	

Dans l'urétrite chronique, les résultats sont tout aussi brillants :

Une femme de 25 ans était entrée à l'hôpital avec une blennorragie chronique contractée depuis 2 mois. Pendant 3 semaines il y avait eu écoulement excessif, douleur aiguë dans la partie inférieure droite de l'abdomen et fièvre. Un traitement intensif par la sulfadiazine, avec de la physiothérapie n'avait pu lui apporter de soulagement. Il y avait dans la région inférieure droite une sensibilité prononcée, et au toucher vaginal on avait constaté de la sensibilité dans les 2 régions annexielles. La leucocytose était modérée, et de nombreux gonocoques s'étaient développés dans les cultures de liquide prélevé au col. Le diagnostic de pelyi-salpingite gonococcique subaiguë fut posé.

180.000 U. O. de pénicilline furent administrés par instillation sous-cutanée, sur une période de 72 heures. Dans les 24 heures après le début du traitement, la malade se trouva mieux, la douleur abdominale avait pratiquement disparu, la température qui avait atteint 38°5 était retombée à la normale, et les cultures du liquide prélevé au col étaient négatives. A sa sortie de l'hôpital, une semaine plus tard, la malade semblait être tout à fait remise.

Il y a lieu de noter que la voie sous-cutanée est efficace, et que *la dose totale est la même que celle utilisée dans l'urétrite aiguë*. De même dans l'urétrite chronique, avec prostatite et épидымite, les résultats sont excellents.

Un homme de 34 ans avait été traité pendant 2 mois préalablement avec des doses élevées du sulfathiazol, pour urétrite aiguë antérieure avec un résultat apparemment bon. Au moment de son entrée à l'hôpital, il n'y avait qu'un léger écoulement avec une petite sensibilité de l'épididyme. Toutefois, les cultures tant de l'urine que du sperme, donnèrent naissance à de nombreuses colonies de gonocoques. Le malade fut traité avec 100.000 U. O. de pénicilline par instillation intraveineuse continue pendant une période de 24 heures, à la suite de laquelle, à 2 reprises, des cultures de l'urine et du liquide prostatique ne révélèrent la présence d'aucun gonocoque.

Le reste des symptômes cliniques disparut rapidement.

Inutile de dire qu'un contrôle clinique et bactériologique soigné doit être exercé sur ces malades de préférence pendant plusieurs mois.

Nous notons par ailleurs, que des cures complètes ont été réalisées en utilisant 65.000 U. O. en tout.

Cette question, extrêmement importante du point de vue militaire, a motivé le rapport suivant (*Bulletin médical*, n° 21 du 1^{er} juillet 1944), du Directeur du Service de Santé de l'Armée américaine, sur le théâtre d'opérations européen.

Au fur et à mesure des possibilités d'utilisation de la pénicilline pour le traitement de la blennorrhagie, correspondra une diminution des cas d'exemption de service du fait de cette maladie. A l'heure actuelle l'emploi de la pénicilline dans la thérapeutique de la gonorrhée est réservé aux cas qui se sont avérés sulfamido-résistants et aux soldats que l'absorption de sulfamides empêche de faire leur service. Lorsque les disponibilités en pénicilline pourront répondre à tous les besoins, il semble évident que les sulfamides seront éliminés presque complètement dans le traitement de cette maladie. Toutefois, cela n'est pas possible pour le moment.

Il s'avère peu à peu qu'un très petit nombre de malades seulement sont pénicillo-résistants. La proportion n'en a pas encore été établie d'une façon précise, mais elle sera, suivant toute probabilité inférieure à 1%. Certains facteurs contribuent à l'échec de la pénicillothérapie et nous donnons ci-dessous un aperçu des précautions qui nous semblent opportunes pour réduire ces échecs au minimum :

1° Une moyenne de 90 % de malades atteints de blennorrhagie sera guérie par injections intramusculaires de 100.000 Unités de pénicilline au total. La répartition de la dose totale en trois ou quatre injections sur une période de 10 à 15 h. doit donner de bons résultats. Une dose massive unique de pénicilline pourrait se révéler satisfaisante, mais cette méthode de traitement est encore à l'étude et ne peut être recommandée pour un usage courant ;

2° Les malades qui ne réagissent pas à une injection initiale de 100.000 U. O. de pénicilline doivent être examinés par un urologiste avant toute nouvelle administration de pénicilline afin de déceler la présence d'un facteur de complication quelconque, comme par exemple d'un rétrécissement ou un abcès en formation.

3. L'administration répétée d'injections de 100.000 U. O. de pénicilline peut provoquer une accoutumance de l'organisme, et l'on doit s'en garder.

La seconde injection de pénicilline doit être au total de 200.000 unités. D'après l'expérience acquise, il semblerait qu'il y a lieu d'administrer cette seconde injection en doses plus élevées, réparties sur une période supérieure à 10 heures. L'administration de 30.000 U. O. avec intervalles de 3 heures s'est révélée satisfaisante. La première injection pourrait être de 40.000 U. O. avant d'arriver au total de 200.000. Afin d'étudier le processus et de garantir la régularité de l'administration de pénicilline, ces malades doivent être admis à l'hôpital.

4. Les malades qui s'avèrent réfractaires à une seconde injection de 200.000 U. O. de pénicilline, offrent des problèmes d'une difficulté spéciale et il n'est pas possible d'établir un procédé s'appliquant à tous les cas de ce genre. En général, l'admission à l'hôpital est à recommander, et la décision relative à l'opportunité du prolongement de traitement par la pénicilline, doit résulter d'une étude urologique soigneusement conduite, et d'expériences de laboratoire pour déterminer la sensibilité de l'organisme du malade à l'action du médicament.

8° Arthrites.

Les arthrites infectieuses réagissent en général très bien au traitement pénicillé. L'administration doit être de préférence locale, mais également parentérale. En fait, il est préférable, dans les cas graves, d'unir les 2 voies d'administration. Qu'elles soient d'origine streptococciques, staphylococciques ou gonococciques les doses sont plus ou moins les mêmes.

Par voie parentérale uniquement on peut escompter avoir un résultat satisfaisant comme 10.000 U. O. toutes les 3 heures en 24 ou 48 heures.

Par voie locale 10.000 U. O. par jour suffisent parfois.

Dans les arthrites gonococciques l'ankylose semble être définitivement écartée grâce à cette nouvelle thérapeutique.

Une femme de 35 ans était atteinte d'arthrite suppurante de la cheville droite à la suite d'une fracture. La fracture réduite, on administra à la malade de la sulfathiazine, et le 3^e jour après l'opération, la malade eut de l'oligurie et de l'hématurie, avec urémie à 0,76. Le traitement par les sulfamides fut interrompu, et on le reprit à la suite du retour à la normale des fonctions rénales.

Le premier pansement, 13 jours après l'opération, révéla que la blessure était infectée. La jambe fut mise dans le plâtre, mais la température persista. On employa à nouveau les sulfamides, qui amenèrent une diminution progressive des mictions, mais sans amélioration clinique.

Au bout de 3 mois, l'amputation de la jambe fut envisagée.

A ce moment, la malade fit un érysipèle de la face. On commença un traitement à la pénicilline à raison de 10.000 U. O. toutes les 3 heures par injections intramusculaires, et on le continua pendant une semaine. Le résultat fut immédiat. Dans les 24 heures, la température redevint

normale, et la convalescence se déroula sans incident. Au bout d'une semaine, la blessure apparaissait propre.

Voici donc un cas d'arthrite streptococcique avec érysipèle, réagissant d'une manière parfaite, avec 650.000 U. O. de pénicilline en 8 jours.

Dans un cas d'arthrite infectieuse du genou, consécutive à une arthrotomie, la convalescence se déroulait normalement lorsque le genou devint douloureux. Le 9^e jour, la température monta en flèche à 40° et s'accompagna de frissons. On constata que le genou présentait une infection à staphylocoques dorés hémolytique. On plaça des sondes dans l'articulation, et on administra de la pénicilline, tant localement qu'intramusculairement. On donna au malade 10.000 U. O. localement, une fois par jour. Dans les 24 heures on constata une amélioration prononcée et la guérison se produisit dans des conditions satisfaisantes après 8 jours de pénicillothérapie.

Ce malade reçut donc pendant 8 jours 830.000 U. O. intramusculaire et pendant 4 jours 40.000 intraarticulaire.

Enfin, nous rapportons 2 cas d'arthrites gonococciques :

Le premier localisé au poignet. La réaction à l'administration de la pénicilline fut satisfaisante dans les 48 heures, et le résultat final fut une articulation fonctionnant normalement.

Le second cas d'arthrite fut traité localement par injection de 10.000 U. O. par jour pendant 3 jours, dans l'articulation du genou. Le résultat fut immédiat, et le malade sortit de la clinique le cinquième jour, toute trace d'infection ayant disparu.

Le premier cas, rebelle aux sulfamides, reçut une dose totale de 235.000 U. O. en 6 jours ; dose relativement faible, mais très forte par rapport au deuxième cas qui ne reçut que 30.000 U. O. en 3 jours par voie intraarticulaire (une dose unique de 10.000 par jour).

La pénicillothérapie intraarticulaire semble être la voie de choix dans les arthrites infectieuses.

9° Méningites.

Dans les méningites, la pénicillothérapie est, en général satisfaisante. Pourtant, nous relevons dans la littérature quelques cas décevants.

C'est pour la première fois, en octobre 1943, que l'on administra la pénicilline par voie intrarachidienne (*Lancet*, 2, 243, 438, 9 octobre 1943). Nous redevons cette observation à Florey. La pénicilline fut administrée en combinaison avec les injections intramusculaires. Les observations faites en détail par l'auteur établirent la valeur de l'injection intrarachidienne, et aboutirent au traitement de cas ultérieurs de méningite par une voie intrarachidienne uniquement.

Le malade était un homme de 52 ans qui avait de la fièvre depuis 7 semaines, et qui présentait des signes de méningite depuis 3 semaines. On avait observé une prompte réponse à la sulfapyridine, mais le médicament n'eut par la suite aucun effet.

On isola, dans le liquide céphalo-rachidien, environ 6 colonies par centimètre cube, d'un streptocoque non hémolytique. 2 jours avant de commencer le traitement à la pénicilline, le sérum du malade agglutina spécifiquement cet organisme qui avait prouvé *in vitro*, être insensible au sulfathiazol et sensible à la pénicilline, mais moins que le staphylocoque doré.

Lorsqu'on commença la pénicillothérapie, le malade était dans un état désespéré. On observa une petite amélioration avec une injection intramusculaire toutes les deux heures (10.000 U. O.), et une nouvelle amélioration lorsque l'on donna, en outre, des injections intrarachidiennes (5.000 U. O.), une fois par jour. Le traitement se poursuivit pendant 15 jours au bout desquels l'état du malade était excellent. La guérison fut totale.

L'auteur put démontrer que pendant la pénicillothérapie intramusculaire, le liquide céphalo-rachidien possède seulement la moitié de la puissance antibiotique du sérum sanguin, mais que les injections intrarachidiennes élèvent de beaucoup cette concentration. Tout au plus, 24 heures après une injection intrarachidienne, le liquide céphalo-rachidien inhibe le staphylocoque doré à 1/160^e, et le streptocoque du malade d'expérience à 1/40. La pénicilline donne une couleur jaune au liquide céphalo-rachidien.

De nombreuses observations démontrèrent, par la suite, la justesse de cette remarque. Nous les classerons suivant le germe responsable.

a) *Méningites cérébro-spinale à méningocoques ;*

Diagnostic clinique	Age	Doses en unités par heure	Jours	Dose totale	Résultat	Observation
Méningite	60	10.000, 3 h., I-M. 10.000, I.-R. pendant 2 jours.	3	240.000	Satisfaisant	Anurie due aux sulfamides.
Méningite	17 mois	2.500-5.000 3 h., I.-M.	3	77.500	Décevant	Pénicilline non administrée dans le L. C.-R. Le malade par la suite a réagi aux sulfonamides et au sérum antiméningococcique.

1° Une réaction satisfaisante fut obtenue chez un malade qui présentait de l'anurie à la suite du traitement par les sulfamides. Ce malade reçut 10.000 U. O. intrarachidienne durant 2 jours consécutifs, et 10.000 U. O. toutes les 3 heures intramusculairement. Il parut incontestable que la pénicilline avait eu pour résultat de juguler l'infection.

Une réaction non satisfaisante fut constatée chez un enfant de 17 mois qui ne reçut qu'un traitement généralisé par injections intramusculaires. L'insuccès apparent du traitement généralisé par la pénicilline dans ce cas tend à confirmer l'hypothèse que cet agent ne passe pas normalement dans le liquide céphalo-rachidien. L'infection par la suite céda à des injections de sérum antiméningococcique, et au traitement par les sulfamides.

b) Les méningites à staphylocoques réagissent également à la pénicillo-thérapie même par voie intramusculaire uniquement ;

Une observation de Martin, H. Dawson et G. L. Hobby rapporte le cas d'un jeune homme de 14 ans opéré d'une tumeur au cerveau, et atteint de méningite. Les séquelles de l'opération étaient graves et le 8^e jour, les cultures du liquide céphalo-rachidien étaient positives pour le staphylocoque doré hémolytique. Un traitement rationnel par les sulfamides n'eut aucune influence sur l'infection. On administra de la pénicilline à raison de 5.000 U. O. toutes les 3 heures intramusculairement, et une amélioration progressive s'ensuivit. Le traitement fut poursuivi pendant 13 jours, et à la fin de cette période il n'y avait pas de trace clinique de l'infection. Le malade succomba par la suite à une embolie, et l'autopsie ne révéla aucune trace de séquelles de l'infection.

c) Les méningites streptococciques réagissent en général favorablement au traitement, 5.000 à 10.000 U. O. intrarachidiennes suffisent. Pourtant quelques cas sont décevants :

Nous rapportons, ici, le cas d'un enfant de 6 ans atteint de méningite consécutive à une otite interne, l'enfant, dans un état désespéré, ne fut traité qu'aux dernières phases de la maladie. Il reçut pendant 2 jours 10.000 U. O. par voie intrarachidienne, et 10.000 U. O. par voie intramusculaire, toutes les 3 heures.

Malgré cette thérapeutique, l'issue fut fatale.

d) La méningite à pneumocoques semble, en général, réagir d'une manière plus uniforme. Nous présentons ici 4 cas qui guérissent tous. Le premier cas ne reçut que des injections intramusculaires (ce qui, à l'heure actuelle, semble être une erreur).

Diagnostic	Age	Doses par heures voies	Jours	Dose totale	Résultats	Observations
Méningite, otite interne	37	10.000, 3 h., I.-M.	15	975.000	Satisfaisant	Guérison progressive, sulfamides inefficaces, mastoïdite drainée chirurgicalement.
Méningite, mastoïdite	7 mois	5.000, 3 h., I.-V. ou I.-M. 5.000 intrathécal pendant 11 jours	11	495.000	Guérison	Rôle de la pénicilline difficile à apprécier, a reçu également des sulfamides et du sérum anti-pneumococcique, mastoïdite drainée chirurgicalement.
Méningite, otite moy.	5 mois $\frac{1}{2}$	5.000, 3 h. I.-M. ou I.-V. 5.000 intrathécal pendant 6 jours	13	440.000	Guérison	Rôle de la pénicilline difficile à apprécier, a reçu également des sulfamides et du sérum anti-pneumococcique.
Méningite	62	10.000 3 h. I.-A ou I.-V. 20.000 intrathécal pendant 4 jours	6	440.000	Satisfaisant	Réaction foudroyante, sulfamides inefficaces.

Dans 2 d'entre eux, sur les 4, toutefois, il fut impossible d'évaluer le rôle de la pénicilline, des sulfamides et du sérum antipneumococcique ayant été également administrés.

Dans le 4^e cas, l'infection persista en dépit d'un traitement à la sulfathiazine pendant une douzaine de jours. La pénicilline fut administrée par voie intra-rachidienne à raison de 20.000 U. O. par jour pendant 4 jours et un traitement général fut également entrepris.

Dans les 24 heures, la température revint à la normale, le liquide céphalo-rachidien devint stérile, et la guérison se produisit ensuite sans autre incident. Le 1^{er} cas fut compliqué de mastoïdite et de pétrosite, et il fut nécessaire de continuer le traitement pendant 15 jours, avant d'obtenir un résultat satisfaisant. Dans ce cas également, les sulfamides s'étaient révélés complètement inefficaces.

Les 4 cas de méningite furent traités pendant 6 à 18 jours, le dosage total ayant oscillé de 440.000 à 975.000 U. O.

Il est intéressant de signaler qu'en cas d'infection, la pénicilline injectée par voie intraparentérale passe dans le liquide céphalo-rachidien alors que normalement il n'en est rien.

Le traitement des méningites à pneumocoques par la pénicilline a été repris en France dernièrement par René Martin et Bernard Sureau, avec des échantillons fournis par les laboratoires scientifiques Rhône-Poulenc.

Ils relatent le cas d'un nourrisson atteint de méningite à pneumocoques, qui, malgré l'administration quotidienne de 7 gr. de sulfamides, pour un enfant pesant 6 kg. 400, les pneumocoques continuaient à se développer dans son liquide céphalo-rachidien. Aussi, devant cette sulfamido-résistance, un traitement pénicillé fut institué le 18^e jour, alors que l'enfant présentait déjà des signes nets de méningite. La pénicilline a eu indiscutablement un effet heureux sur l'évolution de la maladie : 24 h. après la première injection intra-rachidienne, la température tombe de 39° à 37°, et les germes disparaissent du liquide-céphalo-rachidien. Les jours suivants, avec la répétition des doses de pénicilline, le liquide-céphalo-rachidien reste stérile, mais ne s'éclaircit pas, comme on a l'habitude de le voir, dès la disparition des germes, chez les malades réagissant favorablement aux sulfamides. Quelques jours plus tard, bien que le liquide céphalo-rachidien soit toujours stérile, la température remonte progressivement.

Pensant alors à la possibilité d'un effet irritatif de la pénicilline sur les méninges, les auteurs arrêtent pendant 48 heures les injections intra-rachidiennes, et continuent uniquement l'administration du produit par voie sous-cutanée. Dès le 2^e jour, le liquide contient à nouveau du pneumocoque, et la température remonte à 39°.

La reprise des injections intrarachidiennes stérilise à nouveau le

liquide, mais n'arrive pas plus qu'une injection intraventriculaire, qui montre l'absence de cloisonnement, à rendre le liquide définitivement stérile et clair, et à empêcher la mort de survenir, 42 jours après le début de l'affection.

L'échec de ce traitement n'est certes pas ici sans appel, la pénicilline fut employée, en effet, dans des conditions très défavorables. Le malade était un nourrisson de 4 mois 1/2, malade depuis 17 jours, ayant des signes manifestes de méningite, et infecté par un pneumocoque exceptionnellement virulent, extrêmement sulfamido-résistant, poussant encore dans une concentration de sulfamides de 450 mmg./100. Si tous ces facteurs de gravité ne s'étaient pas trouvés réunis, on aurait vraisemblablement eu un résultat tout autre.

Notons que la pénicilline injectée par voie rachidienne aux doses de 50 à 175 mmg., et par voie intraventriculaire à la dose de 50 mmg., a été fort bien tolérée et qu'elle n'a donné aucun incident immédiat ni tardif (Le médicament employé contient 50 U. O. par mmg.).

Les auteurs mettent bien en valeur la grande efficacité du traitement local, très supérieure à celle du traitement général, les germes réapparaissant dans le liquide-céphalo-rachidien dès qu'on arrête les injections de pénicilline par voie rachidienne, bien que le traitement pénicillé fut continué par voie sous-cutanée.

Les auteurs rapportent le cas d'un autre malade âgé de 66 ans, atteint d'une méningite à pneumocoques : 3 jours de traitement sulfamidé n'ayant donné aucune amélioration, un traitement pénicillé intrarachidien fut appliqué 24 heures après, le liquide-céphalo-rachidien qui auparavant contenait de nombreux germes à l'examen direct, devint stérile, et de franchement purulent (plus de 5.000 éléments à la cellule de Nageotte) s'éclaircit : 60 éléments 7 jours après l'institution du traitement.

Ces résultats ont été obtenus grâce à 3 injections intrarachidiennes, de 200 mmg. chacune (10.000 U. O.), répétées tous les 2 jours. Malheureusement, une pneumopathie, qui s'était déclarée en même temps que la méningite, devait emporter le malade.

En pratique, il semble qu'il y ait toujours intérêt, dans la méningite, d'associer la sulfamidothérapie à la pénicillothérapie par voie intrarachidienne.

10° Les affections pleuro-pulmonaires.

Les affections pleuro-pulmonaires réagissent favorablement à la pénicilline dans un pourcentage de 80 à 85 %, quel que soit le type de pneumocoque rencontré.

Ce tableau représente 8 cas traités par la pénicilline :

N°	Dia gnostic clinique	Pénicilline		Jours	Dose totale Unités	Résultat	Observations
		Age	Mode de traitement Unités. Toutes... les heures				
1	Pneumonie lobaire	40	5.000, 3 h., I.-M.	3	115.000	Satisfaisant	Guérison. Température descendant en lysis (type 25).
2	—	45	10.000, 3 h., I.-M.	1 ½	70.000	—	Réaction immédiate dans les 24 h. (type 7).
3	—	47	10.000, 3 h., I.-M.	2	160.000	—	Réaction immédiate dans les 24 h. (type 7).
4	—	43	5.000, 3 h., I.-M.	1 ½	70.000	—	Réaction immédiate dans les 12 h. (type 3).
5	—	49	10-20.000, 3 h., I.-M.	3	200.000	—	Guérison. Température descendant en lysis (type 1).
6	—	30	10.000, 3 h., I.-M.	1	100.000	Décédé	Infection généralisée chez femme en couches, septicémie stérilisée (en 12 heures) ; décès dû à la toxémie générale (type 2).
7	—	38	10-20.000, 4 h., I.-M.	1	100.000	Satisfaisant	Réaction immédiate dans un cas apparemment réfractaire à la sulfamido - thérapie (type 3).
8	—	22	10-20.000, 4 h., I.-M.	1 ½	120.000	Satisfaisant	Réaction immédiate (type 18).

Dans le 6° cas, il y eut septicémie en plus, mais on constata 12 heures après le traitement que le sang et le liquide pleural étaient l'un et l'autre devenus stériles, mais la malade décéda au bout de

30 heures, apparemment par suite de toxémie et d'épuisement général. La stérilisation du sang et de la cavité pleurale chez cette malade dans les 12 heures démontre la remarquable propriété bactéricide de la pénicilline contre les pneumocoques.

Pour les autres cas restants, la réaction fut immédiate dans 5, et plus graduelle dans les 2 autres.

En général, les résultats furent satisfaisants avec des doses de 10.000 U. O. toutes les 4 h., administrées pendant un jour et demi à deux jours, mais dans 1 cas (4), il y eut une réaction sur l'heure avec une dose de 5.000 U. O. toutes les 3 h., pendant 1 jour et demi.

Il n'en est pas de même pour les *pneumonies atypiques*, d'origine incertaine.

Nous présentons 3 de ces cas :

Pneumonie atypique	56	10.000, 3 h., I.-M.	4	300.000	Non satisfais.	Pas de réaction
—	23	20.000, 3 h., I.-M.	3	480.000	—	—
—	48	10-20.000, 4 h., I.-M.	3	270.000	—	Réaction douteuse

Le traitement fut peut-être insuffisant.

Dans les pneumonies à pneumocoques compliqués de pleurésie purulente, les résultats ont été excellents.

Parfois on peut, dès que la pleurésie commence à se constituer, arrêter court son évolution par une injection intrapleurale (20.000 U.O. suffisent en général).

Lorsque la pleurésie purulente est constituée, d'autres doses analogues ou même plus élevées, doivent être faites les jours suivants et instituées après aspiration par ponction au pleurotome.

Chez un homme de 67 ans présentant une pneumonie compliquée de pleurésie purulente, on fit pendant 6 jours 10.000 U. O. toutes les 3 h. intramusculaires et 30.000 U. O. une fois par jour intrapleurale (dose totale 480.000 U. O.). Les résultats furent satisfaisants.

Les broncho-pneumonies à pneumocoques réagissent également fort bien même chez les personnes âgées.

Un malade de 75 ans présentait une broncho-pneumonie consécutive à une intervention chirurgicale pour prostatite : cardiaque en plus avec un état général assez défectueux. Pendant 5 jours il reçut par voie intramusculaire, toutes les 3 heures, une dose totale de 235.000 U. O. Le résultat fut satisfaisant.

Mais dans la broncho-pneumonie d'origine microbienne mixte, ou d'étiologie obscure, les résultats sont loin d'être aussi brillants. Pourtant nous notons une observation d'un enfant de 4 ans 1/2 présentant une broncho-pneumonie d'étiologie indéterminée, qui, après deux jours de pénicillothérapie en injections intramusculaires, réagit favorablement. Il reçut en tout 100.000 U.O.

Il est difficile de préciser quelles sont les broncho-pneumonies redevables de la pénicillothérapie. En dehors de celles dont l'étiologie est nette et dont le germe est sensible, il reste tout un groupe d'origine mixte.

Il est évident que si un des germes inconnus n'est pas sensible à la pénicilline, le résultat de la thérapeutique ne sera pas satisfaisant.

Une combinaison de sulfamido et de pénicillothérapie nous paraît indiqué, encore dans ces cas.

Les abcès du poudon semblent réagir assez bien. Plusieurs observations dans la littérature anglo-saxonne en témoignent :

Les doses doivent être élevées, continuées pendant longtemps ; 50 jours dans un cas, atteignant un total de 4.030.000 U.O.

Le tableau suivant représente 2 cas.

Age	Mode de traitement. Unités toutes les heures	Jours de traite- ment	Dose totale. Unités	Résultats	Observations
8 mois	2.000, 3 h., I.-M.	15	240.000	Satisfaisant	Enfant atteint d'abcès du poudon, culture du sang positive pour streptocoque hémolytique et staphylococcus aureus.
46 ans	10-15.000, 3 h., I.-M. et I.-V. 20.000 intra-pleurale en 8 fois.	50	4.030.000	Satisfaisant	Abcès du poudon guéri, le malade succomba finalement à l'abcès du cerveau.

Dans ce 2^e cas le malade présentait en outre, un abcès métastatique cérébral, qui l'emporta.

Un cas de broncheclatie a été traité d'une façon analogue, mais sans résultat. On ne nota aucune réaction chez un malade de 56 ans en 3 jours, par voie intramusculaire 280.000 U.O.

Nous pensons que dans une pareille affection chronique il y a intérêt à prolonger la thérapeutique.

Nous ne trouvons pas d'autres cas de broncheclatie traités par la pénicillothérapie.

Par contre, les *pleurésies purulentes* d'origine staphylo-strepto ou pneumococcique réagissent parfois immédiatement. La thoracotomie est souvent évitée. La pénicilline dans ce cas sera injectée dans la plèvre à des doses variant entre 10 et 25.000 U.O. par jour. Parfois la thoracotomie est nécessaire et par le tube de drainage une injection de pénicilline peut être faite. Voici une observation particulièrement typique (W.K.I. Kirby).

Une enfant de 7 ans était atteinte de *pneumonie pneumococcique* depuis sept semaines environ avant son admission à l'hôpital de l'Université de Stanford. Elle avait été traitée avec des composés de sulfamides sans succès. Au moment de son admission, la fillette était prostrée avec des signes typiques de *pleurésie* dans la cavité thoracique gauche, une fièvre oscillante avec sérieuse anémie, et la leucocytose marquée. La ponction pleurale amena du pus dans lequel se trouvait une végétation pure de pneumocoque type 1. On pratiqua une thoracotomie, mais il ne se produisit pas d'amélioration et l'enfant semblait décliner rapidement. Au 6^e jour d'hôpital, 30.000 U. O. de pénicilline dans 50 cc. de solution saline furent injectées par le tube de drainage qui fut alors fermé avec une pince. Au bout de 12 h. la fillette était cliniquement bien ; sa température était redevenue normale, et y resta, tous les liquides extraits par la suite de la plèvre furent stériles. Plusieurs doses de pénicilline furent injectées par le tube, mais elles n'étaient probablement plus nécessaires.

Dans les *pleurésies à staphylocoques* les résultats ne sont pas aussi « miraculeux ». La guérison est la règle, mais demande de 6 à 8 jours. La voie intrapleurale est préférable à la voie parentérale.

Une femme de 57 ans fut admise pour pleurésie purulente. La sulfadiazine n'avait produit aucune réaction et la température continuait à osciller entre 38 et 40. La leucocytose était élevée (32.000). La

ponction amena du pus épais dû à *staphylococcus aureus* hémolytique. On instilla de la pénicilline dans la cavité pleurale à raison de 25.000 U. O. par jour pendant 4 jours en même temps que des injections intramusculaires de 10.000 U. O. toutes les 3 h. A la fin de cette période, le malade présenta une légère amélioration, mais la température continua à osciller entre 38 et 39° et les cultures étaient toujours positives. Une intervention chirurgicale fut envisagée, mais différée en raison de la réaction clinique favorable. Les jours suivants le malade continua à aller mieux et le traitement clinique se poursuivit avec des résultats favorables sans intervention chirurgicale.

Cette malade reçut une dose totale de 305.000 U. O.

Dans les cas chroniques, à infections mixtes, chez ces malades fatigués, amaigris, prostrés, la pénicillothérapie n'a pas donné de résultats. Malheureusement ces cas ne sont pas nombreux. Il est difficile de tirer une conclusion. Nous avons trouvé 2 observations :

l'une à strepto non hémolytique,
l'autre mixte.

Dans les 2 cas on nota une amélioration passagère, après 12 jours de traitement, mais l'issue fut fatale.

11° Endocardites.

Dans de nombreux essais cliniques on choisit des cas d'*endocardite subaiguë* en raison du caractère réfractaire de cette maladie aux autres méthodes et en raison de la constatation faite, que nombre de filtrats de streptococcus viridans étaient sensibles à la pénicilline *in vitro*. Il apparut bientôt que la pénicilline était sans effet, sauf pour quelques cas exceptionnels et qu'une amélioration temporaire de l'état du malade avec réduction du nombre des colonies dans le sang en circulation pouvait être réalisée. Dans aucun cas toutefois on n'observa d'effets salutaires autres que provisoires et l'on abandonna en conséquence le traitement de cette maladie jusqu'au moment où l'on put disposer d'un stock plus important du produit. A la lumière du travail ultérieur, il se révéla que la quantité de pénicilline administrée dans ces cas était nettement insuffisante pour assurer un résultat probant.

Sur les 55 cas d'endocardite d'Osler signalés à la Commission nationale des recherches (U.S.A.), il ne reste après un an d'études que 3 malades en vie. Un malade du Dr Dawson a reçu la plus grande quantité de pénicilline, et alors que la cause immédiate du décès avait été une embolie cérébrale les cultures du sang étaient toujours positives au moment du décès. D'autres cas ont été signalés dans lesquels la quantité totale de pénicilline employée a dépassé 20 millions d'unités et dans lesquels les malades sont encore en vie ou ont succombé, après plusieurs mois. Un récent mémoire de Loewe et de ses collaborateurs relate une amélioration temporaire dans 7 cas. Dans le 8^e cas, non compris dans le mémoire, plus de 8 millions d'unités de pénicilline furent administrées dans une période de deux mois sans amélioration. Il peut y avoir une stérilisation temporaire du sang, et une diminution de la fièvre. Il est possible que dans un petit nombre de ceux-ci, l'amélioration soit permanente. A l'heure actuelle, on n'en connaît pas le pourcentage.

Nous représentons ici un tableau comprenant 5 cas.

Age	Dose, heures Voie	Jours de traite- ment	Doses totales	Résultats	Observation
28	10-20.000, 3 h., I.-M.	10	830.000	Encourageant	Cas classique, rhumatisme, embolie artère fémorale droite.
27	5-10.000, 3 h., I.-M.	23	1.420.000	—	Cas classique, rhumatisme cardiaque, embolie, artère fémorale droite et iliaque gauche.
40	10-40.000 3 h., I.-M.	30	6.670.000	Provisoire	Sang stérilisé à plusieurs reprises, malade en excellent état clinique après 9 mois.
28	5-10.000, 3 h., I.-M.	17	975.000	Décédé	Amélioration provisoire seulement.
23	10-20.000, 3 h., I.-M.	33	7.960.000	—	Sang stérilisé provisoirement, décès dû à embolie cérébrale, culture du sang positive au moment du décès.

Tous les 5 étaient des exemples classiques avec rhumatismes cardiaques évolutifs. Pour deux des cinq malades des résultats satisfaisants furent enregistrés ; ils vivent encore à l'heure actuelle et ce, respectivement 13 et 9 mois après cessation du traitement. Le troisième malade réagit à la pénicilline à de nombreuses reprises, mais invariablement l'infection revenait dans les 2 ou 3 semaines après l'interruption du traitement.

Des deux malades qui furent traités sans succès l'un ne reçut que 5.000 à 10.000 U. O. toutes les 33 h. pendant 3 périodes interrompues de 5 jours chacune ; l'autre fut traité intensivement, mais succomba à une embolie cérébrale. Au moment du décès la culture du sang était toujours positive.

Il reste encore beaucoup à faire en ce qui concerne la méthode la plus efficace d'administration de la pénicilline dans les cas d'endocardite à évolution lente, mais les présents résultats préliminaires apparaissent suffisamment encourageants pour justifier une étude de la pénicillothérapie de cette maladie dès que l'on disposera de quantités suffisantes de médicament.

Tout récemment, il semble qu'on ait obtenu en Amérique des résultats intéressants. Les auteurs insistent sur la nécessité d'employer des doses très élevées au début et de poursuivre ces doses pendant longtemps.

Quoi qu'il en soit, actuellement l'endocardite maligne à évolution lente doit être traitée par la pénicilline. C'est le seul médicament qui peut diminuer dans une certaine mesure le sombre pronostic de cette maladie.

De nombreux essais ont été faits par ailleurs.

L'endocardite aiguë à pneumocoques ne semble pas réagir non plus à la pénicillothérapie malgré une amélioration passagère.

Nous relatons l'observation de 2 cas, d'*endocardite pneumococcique aiguë*. Sachant que les pneumocoques étaient beaucoup plus sensibles à l'action de la pénicilline que les filtrats de streptococcus viridans et les 2 cas s'étant révélés complètement réfractaires à la thérapie par les sulfamides. Le traitement fut poussé avec la plus grande intensité possible.

Dans les 2 cas, on constata une amélioration provisoire avec arrêt de l'infection dans le sang, pendant une certaine période, mais finalement les deux malades succombèrent.

Le premier de ces deux cas fut traité en mars 1942. Un homme âgé de 53 ans était apparemment en voie de guérison sans incidents d'une

pneumonie lobaire (type 7), lorsqu'il présenta un accès fébrile et des signes d'endocardite aiguë. La sulfamidothérapie à doses convenables ne réussit pas à améliorer la situation et une hémoculture révéla la présence de 650 colonies de pneumocoque (type 7) par centimètre cube.

On administra au malade environ 10.000 U. O. de pénicilline toutes les 3 h. par injections intraveineuses. Dans les 24 h. on observa une amélioration surprenante de l'état clinique. Le malade avait passé de l'état comateux à celui d'éveil mental, la température était revenue à la normale et une culture du sang prélevée à la fin de la première journée s'était révélée négative. L'amélioration continua encore pendant une période de 48 h., mais le stock de pénicilline était tellement restreint qu'il fût nécessaire de réduire la dose à 5.000 U. O. et l'hémoculture redevint positive. On augmenta alors la dose de pénicilline à 10.000 U. O. toutes les 3 h., et il s'ensuivit une amélioration satisfaisante dans l'état clinique. Toutefois, après une nouvelle période de 48 h., la température monta de nouveau, et des hémocultures successives révélèrent une augmentation de nombre de colonies ; il devint évident que l'infection ne pouvait être jugulée avec la quantité de pénicilline dont on disposait, et l'on cessa alors le traitement.

Dans le second cas d'endocardite pneumococcique aiguë on obtint des résultats similaires. Après l'administration de 30.000 U. O. de pénicilline par instillation intraveineuse, dans les deux premières heures suivies par 10.000 U. O. toutes les 4 h., on obtint une hémoculture négative. Un total de 175.000 U. O. fut administré dans les trois premiers jours, et une amélioration temporaire se produisit. Il devint évident, toutefois que l'infection ne pouvait pas être jugulée avec la quantité de pénicilline dont on disposait, et la thérapeutique fut cessée.

En dépit de l'insuccès de la pénicilline employée à cette dose dans ces deux cas d'endocardite pneumococcique, on eut le sentiment que la stérilisation provisoire du sang dans les deux cas représentait déjà un succès encourageant.

Enfin, notons un cas de *péricardite* pneumococcique, cas très compliqué chez un homme de 29 ans, présentant en plus un abcès paranéphrétique et une pleurésie purulente.

Il reçut en 3 jours 270.000 U. O. dont 50.000 U. O. intrapéricardique.

On ne nota aucune amélioration.

C'est un cas qui n'est pas très net, et qui en cas de péricardite purulente n'autorise pas à ne pas instituer localement la pénicilline immédiatement.

12° Applications en Ophtalmologie.

En ophtalmologie la pénicilline a été très fréquemment employée. Nous avons déjà signalé l'expérimentation concluante faite sur ce domaine.

Pour l'usage clinique, les observations sont assez nombreuses. En mars 1943, M. E. Florey et H. M. Florey rapportent 89 cas d'infections oculaires variées, où, parmi les germes, on notait du staphylocoque, du pneumocoque, du gonocoque.

Ces infections furent traitées par applications locales d'un onguent vaseliné contenant 600 à 800 U. O. par gramme, ou par instillation d'une solution aqueuse pénicillée. La grande majorité donna des résultats satisfaisants, d'autant plus que les échecs ou les rechutes ont toujours pu être expliqués par la présence d'un germe insensible à la pénicilline ou par le manque de persévérance de la pénicillothérapie.

Von Sallmann de « l'Institute-Ophtalmology du Presbyterian hospital » a démontré que la pénicilline pénètre dans l'humeur aqueuse de l'œil normal, en petites concentrations, dans les trente minutes après injection intramusculaire. On obtient des concentrations modérées après application d'un bain de cinq minutes avec une œillère.

Depuis 1 an environ, les Américains utilisent des solutions pénicillées au 1/1.000^e en sérum physiologique pour des bains locaux dans les affections oculaires. D'autres ajoutent à cette solution 30 % de sulfacétamine et 15 % de sulfathiazol.

Récemment, Dubois a publié à la société d'Ophtalmologie des résultats très intéressants dans le traitement d'affections oculaires à staphylocoques et à pneumocoques.

Toutes ces guérisons sont obtenues très rapidement, en moyenne en deux à trois jours. Les résultats heureux portent sur des kératites, des conjonctivites à pneumocoques avec ulcération et perforation de la cornée, des chalazions infectés, des orgelets ; Dubois injecte pendant deux à trois jours 1/2 à 1 cmc. de pénicilline à 25 mgr. par centimètre cube (1.000 à 1.200 U.O.) additionnée de 2 % de novocaïne, dans le tissu sous-conjonctival ou dans les paupières. Dans certains cas de conjonctivite, il se contente d'instiller 3 à 4 gouttes de pénicilline dans l'œil trois à quatre fois par jour. La médication est toujours remar-

quablement supportée ; l'adjonction de 2/100^e de novocaïne la rend indolore. Bien entendu, l'emploi de la pénicilline doit être strictement limité aux affections oculaires microbiennes à staphylocoques, pneumocoques ou gonocoques.

13^o Applications en Oto-Rhino-Laryngologie

De même, la pénicilliothérapie a pu rendre de très grands services en oto-rhino-laryngologie.

Le problème a donné lieu à un champ d'expérience très vaste.

M. E. Florey et H. W. Florey rapportent 16 cas de mastoïdites aiguës, dont 14 guérissent par la méthode suivante : après mastoïdectomie, la plaie est refermée en laissant dépasser à l'extrémité supérieure un mince tube de caoutchouc allant jusqu'au fond de la cavité ; on injecte alors par l'intermédiaire de ce tube une solution pénicillée contenant 250 à 550 U. O. par centimètre cube. Toutes les 6 heures, la même opération est faite, en aspirant le contenu de la cavité avant la nouvelle injection.

Quand le liquide aspiré est stérile, le traitement est arrêté.

Il est bon de recouvrir la plaie opératoire d'un onguent pénicillé.

Avec ce procédé 4 ou 6 cas chroniques furent cicatrisés par première intention.

Quant aux 2 échecs, ils semblent être dus à un défaut de technique.

Les Américains rapportent des cas de laryngotrachéite traités avec succès par la technique suivante : voici une observation l'illustrant.

Un enfant de 3 mois atteint de laryngotrachéite subit une trachéotomie : les cultures étaient positives pour des streptocoques hémolytiques, staphylococcus aureus hémolytique et streptococcus viridans. De la pénicilline qui lui fut administrée systématiquement à raison de 600 U. O. toutes les 3 heures et 1 cc. d'une solution de pénicilline contenant 250 U. O. par centimètre cube fut instillé dans le tube à trachéotomie toutes les 3 heures. Le lendemain, l'enfant semblait aller mieux et le quatrième jour, la température était normale ; par la suite, la guérison arriva sans incidents.

Nous notons par ailleurs une observation d'un cas de sinusite par William M. Kirby.

Il s'agit d'une femme âgée de 32 ans, atteinte d'une sinusite chronique affectant les sinus frontal et maxillaire depuis 4 ans. Quatre semaines avant son admission, le sinus maxillaire droit fut drainé, et une semaine plus tard, une sensibilité et une inflammation des tissus environnants se manifestèrent.

Sept jours de sulfamidothérapie n'apportèrent aucun soulagement. A l'examen, le côté droit de la face était œdématié au point que l'œil était presque complètement fermé et le pli naso-labial effacé. De cette zone s'écoulait un pus jaunâtre épais. Le système alvéolaire semblait ébranlé. Le diagnostic d'ostéomyélite du maxillaire droit fut posé. L'hémoculture révélait plusieurs germes, et surtout du *staphylococcus aureus*.

Une issue fatale était à craindre. Entre le 25 septembre et le 31 octobre, la malade reçut 2.690.000 U. O. de pénicilline par instillation intraveineuse et sous-cutanée, en doses de 45.000 à 200.000 U. O. par jour. Deux opérations furent pratiquées pour l'ablation d'os nécrotiques. La maladie prit une tournure dangereuse avec diverses exacerbations, mais vers le 1^{er} novembre la température redevint normale. Elle est maintenant restée normale pendant 12 jours ; la malade se sent bien ; tous les drains sont retirés et les sinus se ferment.

Nous insistons sur l'importance de la combinaison d'un drainage chirurgical avec ablation des séquestres d'une part, avec l'injection ininterrompue de pénicilline d'autre part. Le traitement chirurgical à lui seul est insuffisant dans ce genre d'affection.

Des recherches ont été pratiquées pour l'utilisation de la pénicilline chez les porteurs de germes, en comparant la valeur respective de la pénicilline, des sulfamides et de la proflavine.

La technique fut la suivante.

- 2 prélèvements de l'arrière-nez.
- 1 prélèvement du pharynx.
- 2 prélèvements des amygdales.

14^e Applications aux porteurs de germes.

Chaque échantillon est immédiatement émulsionné dans 2 cm³ de bouillon, en faisant tourner 20 fois le goupillon de coton et en

l'égouttant contre l'une des parois du flacon. Après avoir répété 3 fois cette opération, on verse 0,6 cc. du bouillon sur une plaque de Pétri stérile. On absorba le tout avec un papier-filtre stérile. Le papier est posé à la surface d'un milieu d'agar au sang, ensuite on enlève le papier couvrant ce milieu et on porte celui-ci à 37°. On fait les examens après 24 h. et 48 h.

Au bout de 48 h. les plaques sont photographiées sur un fond obscur éclairé obliquement. Le nombre des colonies est compté sur les photos. La croissance est généralement plus dense avec les échantillons provenant des amygdales qu'avec ceux des cavités nasales.

Le sulfathiazol (10 % en poudre avec du carbonate de magnésium) fut soumis à une vaste épreuve. La proflavine (à 5 %) s'avéra bientôt moins efficace.

La pénicilline était alors si rare que l'on put uniquement traiter 4 cas avec elle.

Le produit pénicilliné contenait pour une partie de pénicilline, cinq parties de menthol et 94 parties de poudre inerte. La pénicilline employée était une préparation non raffinée : du sel de sodium contenant 10 U. O. par milligramme. Avec six applications par jour la dose de pénicilline quotidienne fut d'environ 25 à 35 unités.

Les cas traités à la pénicilline étaient tous porteurs de staphylocoque. Le nombre des staphylocoques diminua beaucoup durant le traitement, mais pour quelques cas les staphylocoques revinrent lorsqu'on suspendit la pénicilline.

19 cas furent traités avec la poudre de sulfathiazol avec des résultats encourageants.

Les auteurs concluent :

1° qu'il n'est pas nécessaire de faire de nouveaux essais à la proflavine ;

2° que la pénicilline sera certainement le produit le plus efficace contre les porteurs de germes ;

3° que le sulfathiazol pourrait être essayé à de plus fortes doses avec de meilleurs résultats ;

4° qu'un mélange de pénicilline et de sulfathiazol pourrait s'avérer très intéressant ;

5° que le traitement par cette méthode contre les porteurs de germes doit être de longue haleine.

15° Syphilis.

Le problème de la pénicilline et de la syphilis donne encore à ce médicament une importance toute particulière.

Nous avons déjà vu l'action remarquable de ce médicament sur la syphilis expérimentale du lapin.

Son application à l'homme est due à Mahoney, en 1943 ; l'expérimentation se fit sur 4 malades traités avec des temps et des doses qui parurent *a priori* les meilleures. Les résultats furent si remarquables qu'à la fin de 1943 une commission de la pénicilline a été créée. Elle fixe les propriétés et la valeur thérapeutique de la substance et édicte des usages inopportuns. L'étude se poursuit sous son contrôle dans 23 centres différents ; chacune d'elles reçoit des directions et communique des résultats.

Ces résultats permettent de résoudre de nombreux points. Quoi qu'il en soit, il semble que 10 années de travail seront nécessaires pour juger exactement de l'action de la pénicilline sur l'évolution de la syphilis (Conférence du colonel Paget, service de M. Gougerot).

L'application de la pénicilline par voies intraveineuses ou intramusculaires, et à la dose par injection de 50.000 U. O., détermine dans la syphilis primaire et secondaire une disparition rapide des tréponèmes, la cicatrisation des lésions à bref délai et une négativation des réactions sanguines.

Les effets sont semblables, sinon supérieurs, à ceux enregistrés à la suite du traitement par les meilleurs arsenicaux. On peut guérir, cliniquement parlant, la syphilis en sept jours environ.

Le traitement est poursuivi jour et nuit pendant toute sa durée. Les résultats sont supérieurs après huit jours de traitement qu'après quatre jours. La durée de huit jours est celle qui est employée actuellement dans l'armée américaine.

Les résultats cliniques et sérologiques sont immédiats. Les études ont été faites jusqu'à présent avec 1.200.000 unités au total ; mais devant l'absence de toute toxicité, on a décidé de porter les doses à 2.400.000 U. O. pour la période actuelle. La combinaison de ce traitement avec les autres produits est également à l'étude.

Suivant la nature des cas et pour les syphilis tardives, il

faudra modifier les temps des traitements, mais dès maintenant les résultats sont stupéfiants comme ceux obtenus au cours de la syphilis précoce.

William Kirby (San Francisco) a confirmé ces observations dans une série de 7 cas de syphilis (séro-négative et séro-positive.

Le cas suivant est un exemple typique.

Malade présentant un chancre classique avec réaction ganglionnaire. La réaction de Wassermann était négative, mais la recherche du germe à l'ultra-microscope fut positive. Il reçut 200.000 U. O. de pénicilline par instillation intraveineuse journallement pendant 5 jours, au total 1 million d'unités.

Douze heures après le début du traitement on ne voyait que de rares tréponèmes ; 2 h. après, il n'y en avait plus un seul. Une rapide résorption du chancre et des ganglions se produisit dans une période de dix jours.

Dans d'autres cas, des condylomes ont été débarrassés de tréponèmes en 12 à 20 h. environ. Chez un malade atteint d'une roséole étendue, il y eut une violente inflammation de toutes les lésions dans les quelques heures après le début de l'injection de pénicilline, phénomène probablement analogue à la réaction d'Hexheimer. Les lésions devinrent rouge vif et palpables ; par la suite, rapide guérison.

Il semble évident que des résultats immédiats comparables à ceux obtenus avec des doses complètes de mapharsen peuvent être réalisés. Toutefois cela n'indique en aucune façon que les tréponèmes ont été complètement détruits dans tout l'organisme et que des rechutes ressemblant peut-être à celles constatées chez des malades insuffisamment traités par le mapharsen ne se produiront pas par la suite.

L'observation la plus soignée et le contrôle le plus vigilant des malades traités par la pénicilline sont nécessaires pendant une longue période avant qu'une conclusion puisse être formulée, en ce qui concerne l'effet final. Des tests sérologiques quantitatifs à de fréquents intervalles, un examen physique général, et plus tard, un examen du liquide-céphalo-rachidien doivent être faits, pendant une période de plusieurs années afin de déterminer les résultats définitifs.

Le dosage n'a été jusqu'ici que purement expérimental. Il est évident que malgré les magnifiques résultats immédiats,

L'usage de la pénicilline doit être restreint à l'étude expérimentale la plus prudente de cas sélectionnés. L'ensemble de la question du traitement de la syphilis, par la pénicilline est actuellement l'objet d'un contrôle de la part de la Commission du Conseil National des Recherches et du Comité des Recherches Médicales, en Amérique.

16° L'utilisation de la pénicilline dans les blessures de guerre.

Les staphylocoques, les streptocoques et les germes anaérobies de la famille des clostridies, sont parmi les plus redoutables dans les complications infectieuses des blessures de guerre. Or, ces germes sont sensibles à la pénicilline.

Les résultats obtenus ont été, en général, extrêmement satisfaisants.

Florey et Williams, en 1944, ont montré les avantages de l'utilisation de la pénicilline dans les blessures infectées en l'expérimentant de la manière suivante : 100 blessures des mains ont été traitées par les moyens thérapeutiques courants et 100 autres par des applications locales de pénicilline en plus. Dans la première série, pendant toute la durée de la cicatrisation, 75 % des plaies présentaient encore des germes, et ceux-ci n'ont disparu qu'une fois la cicatrisation bien avancée. Dans la série traitée à la pénicilline, 95 % des cas étaient bactériologiquement stériles avant la fin de la première semaine.

Cliniquement, les avantages de la pénicillothérapie se résument dans le tableau suivant :

Cas sans pénicillothérapie.

La douleur et les élancements persistent pendant une période variable après l'intervention.

Présence de pus jusqu'à ce que la cicatrisation soit avancée.

Tissus de néoformation, avec parfois rétraction des tendons, limitations des mouvements et cicatrices douloureuses.

Dans les cas graves, parfois, nécrose et même perte de doigt.

Cas avec pénicillothérapie.

Dès la première application de pénicilline la douleur s'estompe, et disparaît très rapidement.

Pas de pus après l'opération, ou très peu.

Très peu de tissu de néoformation. Pas de rétraction. Rétablissement complet et rapide des mouvements. Cicatrices lisses et sans douleurs.

Aucune perte de doigt ou de tissu, lorsque le traitement fut institué juste après l'intervention.

La conservation des doigts et le rétablissement des fonctions, est précieux dans une communauté. Nous n'insisterons pas sur ce point.

Ces résultats ont été obtenus par application locale, sous forme de pommade, poudre ou irrigation. Cette méthode a donné d'excellents résultats et a permis une sérieuse économie du médicament. Probablement que par voie parentérale les résultats seraient pour le moins semblables. Dans les très grandes blessures il ne faut pas hésiter à employer, pendant les premiers jours, la voie intramusculaire ou la voie intraveineuse.

Dans les blessures récentes des parties molles, la plaie est nettoyée, normalement, mais il importe d'être très conservateur, de laisser le plus possible de peau pour pouvoir réaliser une suture immédiate, cutanée ou musculaire suivant l'importance de la blessure. Cette suture maintient 1 à 5 tubes minces de caoutchouc, qui arrivent jusqu'au fond de la plaie, et dont l'extrémité dépasse le bandage. Par l'intermédiaire de ces tubes, on injecte 3 cc. d'une solution de pénicilline contenant 250 U. O. par cc. On bouche les tubes avec une pince. Cette injection est renouvelée toutes les 12 h. pendant 5 jours.

Beaucoup de blessures ainsi traitées furent cicatrisées en 10, 12 jours, et en trois semaines : 104 sur 171 furent complètement guéries. Quelques cas présentent une petite surface granuleuse en certains endroits de la plaie. Dans 7 cas seulement, la pénicillothérapie fut inefficace, l'examen bactériologique de la plaie révéla *dans ces cas des germes non sensibles à la pénicilline. Mais il n'y a pas, dans ces cas, retard à la cicatrisation*, donc aucune contre-indication.

Cette méthode s'applique parfaitement dans les très grandes blessures ; la cicatrisation s'effectue 2 fois plus vite. Les invalidités par cicatrice douloureuse sont très rares.

Naturellement cette méthode est appliquée dans presque tous les hôpitaux militaires du front. En plus, au poste de secours de l'unité, avant l'évacuation du blessé, de la poudre pénicilline-sulfamide, contenant 5.000 U. O. par gramme est insufflée. Dans ces conditions, la moitié des blessés présentaient, à l'hôpital, des plaies bactériologiquement stériles.

Le point capital dans cette technique est que la blessure soit absolument propre ; et qu'il ne se trouve pas de culs-de-sac, nids d'infection que le médicament n'atteint pas. Comme d'autre

part il est inutile d'occasionner des délabrements chirurgicaux, pour les blessures très profondes, il est recommandé d'irriguer très longuement la blessure avec du sérum physiologique.

Dans les blessures tardivement traitées, et fortement infectées, les résultats furent tous heureux.

Les fractures ouvertes provoquent des lésions parfois trop étendues pour pouvoir instituer un traitement local. Ces blessures furent donc traitées suivant les données de la chirurgie classique, et en plus la pénicillothérapie est instituée par voie parentérale, à raison de 100.000 U. O. les deux premiers jours et 50.000 les 2 ou 3 jours suivants. Les fractures les moins graves guérissent avec cette méthode mais on enregistra quelques échecs. 16 cas sur 31 guérirent rapidement. Avec des doses plus fortes les résultats sont bien plus satisfaisants, et, actuellement on recommande : 700.000 à 1.000.000 U. O. en 5 à 10 jours pour les grosses fractures ouvertes des membres inférieurs, et 500.000 U. O. pour les autres. Le traitement préalable au poste de secours par insufflation de poudre pénicilline-sulfamide est un adjuvant précieux dans les fractures ouvertes.

Dans les *blessures de la tête*, et surtout dans les blessures très infectées, la méthode de fermeture de la plaie avec irrigation de pénicilline à travers les pansements donne d'excellents résultats.

La gangrène gazeuse réagit parfois favorablement à la pénicillothérapie. Les échecs sont dus à la toxémie, et autorisent à dire que la pénicillothérapie ne doit pas faire oublier ni l'administration massive de sérum antigangréneux, ni le traitement chirurgical.

Le rôle de la pénicilline dans la gangrène gazeuse doit être considéré comme étant surtout prophylactique.

Les *fistules* consécutives aux blessures sont traitées avec des résultats satisfaisants, en insérant le plus profondément possible une mince sonde dans le trajet fistuleux ; par l'intermédiaire de cette sonde, il convient d'injecter 2 fois par jour 250 à 500 U. O. de solution pénicillée, pendant 10 à 20 jours. La sonde est formée immédiatement après l'injection. Une moyenne de 80 % de fistules peuvent être ainsi guéries dans l'espace d'un mois.

Les vastes escarres qui amènent souvent la mort des malades

et blessés, rebelles à tous les traitements (sulfamides en poudre, pommades vitaminées, etc.), peuvent être très facilement guéries par application de compresses pénicillées ; évidemment des résultats analogues sont obtenus par la veine parentérale (Cattan, Lemierre, *P. M.*, n° 7, 17 fév. 1945, p. 85).

Les brûlures infectées peuvent être traitées avec d'excellents résultats par application locale d'une pommade pénicillée contenant 120 U. O. par gramme. L'application en couche épaisse doit être renouvelée 2 fois en 24 h. La cicatrisation est en général rapide avec cette méthode ; au bout de 5 jours, 41 sur 54 brûlures étaient bactériologiquement stériles. Les autres contenaient des germes pénicillo-résistants.

Il y aurait intérêt à utiliser une pommade plus concentrée.

La pommade est :

Lanoline..... 150 gr.

Huile de ricin..... 120 cc.

Chauffer à 60° et ajouter progressivement

Eau distillée..... 275 cc.

On mélange 6 parties de ce véhicule, à 1 partie de solution pénicillée contenant 800 U. O. par cc.

Cette pommade est active pendant 2 à 3 semaines.

L'expérience actuelle sur les blessures de guerre autorise à dire que la pénicilline :

1° permet qu'une blessure potentiellement septique soit traitée comme une blessure aseptique ;

2° active la cicatrice, qui reste souple et indolore, aussi bien dans les blessures que les brûlures ;

3° assure le succès des greffes cutanées.

Les causes d'échecs sont dues :

1° soit à un mauvais contact entre le médicament et les lésions (ostéomyélite, culs-de-sacs) ;

2° soit à des germes pénicillo-résistants ;

3° soit à des pénicillinases.

Conclusions.

Que pouvons-nous conclure de l'état actuel de l'expérimentation clinique de la pénicillothérapie ?

1^o Il y a, concernant les maladies dans lesquelles la pénicilline est un agent efficace, un accord général. La pénicilline ne provoque que peu, si elle en provoque même, des réactions toxiques, mais comme le font remarquer Bloomfield et ses associés, il y a encore de nombreux problèmes non résolus. Les points sur lesquels il n'y a pas d'accord universel, sont les questions de dosage, la meilleure méthode d'administration et la durée du traitement. La réponse viendra d'elle-même avec l'étude de cas plus nombreux.

De l'analyse de 1.500 cas qui ont été relatés au Comité du Conseil National des Recherches, il apparaît de façon évidente que le dosage recommandé par Herrell serait actif dans certains cas, mais totalement insuffisant dans beaucoup d'autres. Alors que Dawson recommande des doses un peu plus fortes qu'Herrell, ces doses sont encore inférieures à celles préconisées par Bloomfield et ses collaborateurs, et par le Comité du Conseil National des Recherches.

Un dernier point, en ce qui concerne le dosage, est de savoir si la dose doit varier avec l'âge et la taille du malade. Ici encore, il n'y a pas de données concluantes, mais nous sommes enclins à baser le dosage surtout d'après la nature et la gravité de l'infection.

Ainsi, les doses pour les infections staphylococciques doivent être considérablement plus élevées que celles efficaces, par exemple, dans la gonococcie. Nous avons actuellement l'impression que, pour une grave maladie staphylococcique, chez un adulte, 300.000 à 400.000 U. O. par jour doivent être administrées, jusqu'à ce qu'on note une amélioration définitive; un dosage de 150.000 à 200.000 U. O. par jour doit ensuite être continué, jusqu'à ce que le malade soit guéri.

Ces doses sont nécessaires pour atteindre ou dépasser le niveau de 0,15 U. O. par centimètre cube de sang, concentration que Rammelkamp et Keefer ont jugée nécessaire pour réaliser une lyse maxima de staphylocoque *in vitro*. Il faut employer la voie intraveineuse de préférence à la voie sous-cutanée pour l'injection continue.

2^o Dans certains types d'infection, ainsi que nous le faisons remarquer, il est extrêmement difficile de dire quand le malade est guéri. Dans la septicémie staphylococcique, notamment, le germe peut ne plus se développer dans les cultures du sang,

des lésions apparentes peuvent guérir. la température peut baisser ou être normale, et si, au bout de quelques jours on arrête le traitement, les cultures redeviennent positives et les lésions réapparaissent. Cela est tout spécialement vrai lorsque les os sont atteints.

Dans un cas, un phénomène particulièrement intéressant a été observé : des cultures de sang négatives, après que le traitement à la pénicilline avait été arrêté, revinrent à nouveau positives au bout de quelques jours, bien que la température du malade fût pratiquement normale. Les staphylocoques dans ces conditions se développèrent très lentement. Les colonies ne devinrent visibles que du 7^e au 10^e jour, comme si le germe avait été modifié d'une façon quelconque, peut-être entravé partiellement dans son développement.

Ainsi, dans les infections graves, plusieurs semaines de traitement intensif peuvent être nécessaires avant qu'une guérison soit achevée. Même alors, ce qui semble être une guérison peut laisser des germes atténués qui peuvent revivre et donner naissance à une nouvelle infection. L'explication de cette particularité de staphylocoques, vis-à-vis de la pénicilline, peut être renvoyée aux expériences qui ont démontré que même de fortes doses du médicament ne tuent pas tous les organismes si l'inoculum est fort. Il est également possible que les organismes survivants puissent devenir réfractaires à la pénicilline, ou qu'il s'agisse d'organismes « persistants » (cf. chap. V).

De toutes façons, les graves infections staphylococciques semblent définitivement se répartir en deux groupes, en ce qui concerne la réaction à la pénicilline. Si les lésions sont de fraîche date, ou si elles sont accessibles à une action chirurgicale, des guérisons peuvent être réalisées chez les malades très graves avec de multiples foyers et de la septicémie. Si, par contre, des lésions chroniques des os, spécialement des fistules profondes, avec parois épaisses et drainage insuffisant, sont présentes et ne peuvent pas être extirpées chirurgicalement, il est beaucoup plus difficile d'arriver à un résultat positif.

3^e Dans les circonstances actuelles, il serait injustifiable d'administrer de la pénicilline pour les affections que l'on peut traiter avec les sulfamides. La septicémie due au streptocoque pyogène ou au pneumocoque est donc traitée uniquement dans les cas exceptionnels où elle résiste aux sulfamides. La septicé-

mie staphylococcique est toujours relativement résistante aux sulfamides et la pénicilline est plus indiquée pour cette affection.

Les infections étendues et profondes, inaccessibles au traitement local, nécessitent un traitement pénicillé ; elles comprennent l'ostéomyélite, la cellulite grave et la gangrène gazeuse. Il a été récemment prouvé par Florey et Chain, sur des blessures de guerre en provenance de Sicile, que les fractures ouvertes et potentiellement infectées peuvent être fermées à l'aide de ce traitement.

Quelle que soit l'infection il y a toujours intérêt à donner des sulfamides en même temps que les injections pénicillées. Dans ce cas, de petites doses suffisent et il est possible que les rechutes puissent par cette méthode être évitées. On peut aussi arrêter plus vite la pénicillothérapie.

Enfin, actuellement que la pénicilline est d'un emploi plus courant, il ne faut pas hésiter à employer des doses bien plus élevées dans les cas résistants. L'exemple en est fourni dans les endocardites.

La pénicilline n'est pas d'un emploi aussi facile que les sulfamides. Jusqu'à présent elle s'est uniquement trouvée entre les mains de médecins se livrant à des recherches, et il n'a pu être obtenu de bons résultats que grâce à la collaboration étroite entre les services des hôpitaux et le Laboratoire. Il est capital pour ce dernier de déterminer la nature de l'infection, la sensibilité de la pénicilline. Le traitement local doit être contrôlé par de fréquentes cultures. Le traitement général exige des examens répétés de la valeur bactériostatique du sang. Par suite de son instabilité la pénicilline devrait être fournie plutôt par le bactériologue que par le pharmacien. Si on ne dispose pas de services de laboratoire spécialisé, de soins chirurgicaux, de soins hospitaliers, la pénicillothérapie, même dans des cas relativement simples, peut échouer.

Dans un avenir plus lointain, il est évident que non seulement toutes les possibilités de la pénicilline n'ont pas encore été explorées, mais encore on peut se demander s'il n'existe pas

de substances proches de la pénicilline qui attaqueraient des organismes contre lesquels ce produit est sans action.

Pendant plusieurs années des études systématiques d'autres champignons n'ont pas abouti à la mise au point d'un antibiotique analogue à la pénicilline. Pourtant quelques-unes de ces substances agissent sur des bactéries, même Gram négatif. Une telle propriété s'accompagne malheureusement de toxicité pour les tissus.

Un autre aspect de la question serait la synthèse de la pénicilline. Une fois celle-ci réalisée il peut se faire que par des variations l'on puisse élargir son champ d'action.

En fait, la pénicilline marque un progrès thérapeutique et sa découverte est un fait de première grandeur dont on ne peut encore prévoir les ultimes conséquences. ✓

CONCLUSIONS

1^o La pénicilline découverte par Fleming en 1929, est un antibiotique possédant un très fort coefficient thérapeutique, car ce produit est absolument inoffensif pour la cellule animale.

2^o La pénicilline est extraite à partir du bouillon de culture du *Penicillium Notatum*. Suivant le milieu de culture utilisé, le rendement est plus ou moins grand. Actuellement l'adjonction d'extrait de maïs au milieu a permis de réaliser de grands progrès.

Le dosage de la pénicilline est biologique et basé sur l'étendue de la zone de stérilité provoquée par une quantité donnée de pénicilline, introduite sur une culture donnée de staphylocoque doré, poussant sur un milieu de culture donné.

3^o La pénicilline est actuellement extraite sous forme cristallisée. Sa formule chimique n'est pas encore trouvée, et actuellement des nouvelles recherches peuvent faire espérer que ce produit pourra être fabriqué synthétiquement. La forme la plus utilisée en thérapeutique est le sel de Na soluble.

4^o *In vitro*, la pénicilline possède une valeur antibactérienne, pour certains germes, inconnue jusqu'à ce jour. Les germes sensibles sont les coccipathogènes-Gram +, le gonocoque et le méningocoque, les bacilles pathogènes-Gram +, les clostridies, les spirochètes. Mais cette puissance antibactérienne n'étant pas uniforme pour tous ces germes, la pénicilline a pu rendre de très grands services dans les cultures différentielles pour l'isolement de certains microbes. Son mode d'action n'est pas encore complètement élucidé ; est-elle bactériostatique ou bactéricide ? Les expériences les plus récentes sont en faveur d'un mode d'action bactériostatique.

Cette action s'exerce uniquement sur les bactéries en voie de reproduction ; elle est augmentée par les sulfamides.

5° *In vivo*, l'activité de la pénicilline s'exerce dans le sérum, le sang, le pus, les excréta. Les concentrations très élevées n'ont pas d'effet sur l'activité des leucocytes. Elle est absolument dépourvue de toxicité pour les tissus : elle est rapidement absorbée ; on la trouve dans le sang très rapidement, et dans les urines pendant 6 h. ou plus. Elle disparaît du sang au bout de 3 ou 4 h., d'où la nécessité de maintenir toujours une concentration suffisante dans le sang, soit en renouvelant les injections d'une manière régulière, soit par la méthode des perfusions.

Expérimentalement elle s'est révélée supérieure aux sulfamides dans le traitement des infections par les germes sensibles aux 2 médicaments.

Pour les infections à spirochètes du lapin, particulièrement dans les chancres scrotaux syphilitiques, on a constaté une action décisive et rapide.

6° Ses indications thérapeutiques découlent des expériences *in vitro* et *in vivo*. Le dosage a été fixé par tâtonnement et doit correspondre à une concentration sanguine minimum de 0,15 U. O. par centimètre cube de sang. Concentration permanente pendant la durée du traitement.

Mais cette concentration varie suivant l'infection à traiter.

On observe, pour les germes sensibles que très peu de pénicillo-résistance, et presque pas de pénicillo-accoutumance. La seule toxicité observée semble être une légère élévation du taux de l'urée sanguine, qui ne semble pas contre-indiquer la pénicillothérapie chez les urémiques.

Différentes voies d'introduction ont été préconisées, parmi lesquelles nous retiendrons les perfusions lentes intraveineuses, sous-cutanées ou intramusculaires (voir même intratrachéales) ou les injections intraveineuses, intramusculaires ou sous-cutanées, régulièrement renouvelées toutes les 3 heures.

Tout récemment, on a essayé en Angleterre une nouvelle méthode d'introduction qui semblait être pourtant, étant donné la fragilité du produit, absolument contre-indiquée : la voie buccale ; le médicament est enrobé dans une substance à base d'œuf. Cette nouvelle voie réalisera un gros progrès dans la pénicillothérapie.

Au cours des infections localisées, méningitiques, articulaires,

ou pleurales, il est préférable de faire respectivement des injections intrarachidiennes, intraarticulaires ou intrapleurales.

Dans les blessures et les brûlures, il est recommandé d'employer à la fois les applications locales et la voie générale,

Dans les applications thérapeutiques, les doses de pénicilline varient suivant la maladie : les septicémies à staphylocoques exigent des doses supérieures et plus prolongées que celles employées pour les septicémies à streptocoques ou méningocoques ou à pneumocoques.

Pour les infections urinaires, la concentration obtenue dans les bassinets est suffisante même avec de très petites doses.

Pour les gonococcies, une dose unique de 100.000 U. O. suffit en général à obtenir une guérison absolue.

Dans les arthrites, les méningites et les affections pleurales, les doses en injections locales sont très petites, par rapport à celles qu'il aurait fallu employer pour obtenir des résultats peut-être analogues par voie générale.

Dans les endocardites, des doses totales extraordinairement élevées ont donné des résultats encourageants. Dans la syphilis enfin, il est préférable d'appliquer des doses très élevées dans un espace de temps relativement restreint pour obtenir les beaux résultats que nous avons vus. Il est à noter qu'avec des doses deux fois moindres quelques auteurs ont obtenu des succès analogues. Ces dernières doses correspondent en moyenne à celles utilisées au cours d'une septicémie à staphylocoques.

Les applications locales utilisées surtout en ophtalmologie, en oto-rhino-laryngologie et même dans certaines blessures de guerre exigent évidemment des doses bien plus petites. Lorsque dans ces cas il est utile de faire des applications par voie générale, les doses utilisées ne dépassent pas en général 80.000 U. O. par 24 h.

Dans les ostéomyélites ainsi que dans certaines lésions oto-rhino-laryngologiques où dans les blessures de guerre, la pénicillothérapie ne donne des résultats qu'employée en liaison intime avec la chirurgie.

Les abcès, les furoncles, voire même certains anthrax guérissent généralement avec des injections locales, sans aide de la chirurgie.

Malheureusement, la pénicilline est un corps instable. Sa fabrication uniquement biologique se heurte à des difficultés

techniques qui vraisemblablement seront peu à peu réduites, et dans un avenir, peut-être pas trop lointain, on peut espérer, étant donné les progrès réalisés dans l'étude de sa formule chimique, obtenir la pénicilline synthétique qui mettra ce produit à la portée de la pratique médicale courante.

Vu : le Président de la thèse,

A. LEMIERRE.

Vu : le Doyen,

Pour le Doyen : l'Assesseur,

L. BINET.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. FOSTER et WOODRUF. — *Brit. Jour. Bact.*, 187-202, 1943.
2. MAHONEY, FERGUSON, BUCCHOLTZ et Van SLYKE. — *Am. J. Syph. and Ven. Dis.*, 27 sept. 1943, 525 ; FERGUSON et BUCCHOLTZ, *J. A. M. A.*, 125, 1, 6 mai 1944, 22.
3. LAWRENCE, P. GARROD, M. D. FREP (St Bartholomew's Hospital-London).
4. CHAIN et H. W. FLOREY. — *M. B. Ph. D.* ; F. R. S.
6. CHAIN, FLOREY, GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS, J. O. ORRÉWING, A. G. SANDERS. — *Lancet*, 226-228, 24 août 1940.
7. E. P. CHAIN, ABRAHAM, GARDNER. — *Nature*, 146, 837, 28 décembre 1940.
8. E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, N. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS. — *Lancet*, 2, 117-118, 16 août 1941.
9. A. FLEMING. — *Lancet*, I, 732-733, 20 juin 1942 ; 2, 243, 438, 9 oct. 1943.
10. J. MEINTOCH. — F. R. SELBIE. — *Lancet*, I, 793-795, 26 juin 1943 ; 2, 750-752, 26 déc. 1942.
11. J. B. ROBSON, G. I. SCOTT. — *Lancet*, 100-103, 23 janv. 1943.
12. J. UNGAR. — *Nature*, 152, 245-246, 28 août 1943.
13. J. et C. TURNER, F. R. HEATH et B. MAGASAN. — *Nature*, 152-326, 18 sept. 1943.
14. S. W. CHALINOR et J. MACNAUGHTAN. — *Journal of Pathology and Bacteriology*, 55, 441-446, oct. 1943.
15. U. WILSON. — *Nature*, 152, 475, 23 oct. 1943.
16. G. J. HARPER. — *Lancet*, 2, 569-571, 6 nov. 1943.
17. E. P. ABRAHAM et E. CHAIN. — *British Journal of Experimental Pathology*, 23, 103-115, juin 1942.
18. M. E. FLOREY et H. W. FLOREY. — *Lancet*, 1, 387-394, 27 mars 1943.
19. R. J. V. PULVERTAFT. — *Lancet*, 2, 341-346, 18 sept. 1943.

20. L. P. GARROD. — *British Medical Journal*, 2, 755-756, 11 déc. 1943.
21. A. FLEMING. — *British Journal of Experimental Pathology*, 10, 226-236, juin 1929.
22. A. FLEMING et I. H. MACLEAN. — *B. J. E. P.*, 11, 127-134, avril 1930.
23. A. FLEMING. — *Journal of Path. et Bact.*, 35, 831-842, nov. 1942.
24. P. W. CLUTTERBRUCK, R. LOWEL et H. RAISTRICK. — *Biochemical Journal*, 26, 1907-1918, 1932.
25. I. H. MACLEAN. — *Journal of Pathology and Bacteriology*, 45, 472-473, sept. 1937.
26. S. GRADOCK. — *Lancet*, 1, 558-559, 9 juin 1942.
27. H. W. FLOREY et M. A. JENNINGS. — *British Journal of Experimental Pathology*, 23, 120-123, juin 1942.
28. J. MAC INTOSH et F. R. SELBIE. — *Lancet*, 2, 224-225, 21 août 1943.
29. J. M. ROBSON et G. I. SCOTT. — *Brit. Journ. of Experim. Path.*, 24, 50-56, avril 1943.
30. J. R. CATCH, A. H. COOCK et I. M. HEIBRON. — *Nature*, 150, 633-634, 28 nov. 1942.
31. E. R. HOLIDAY. — *Brit Journ. of Exp. Path.*, 23, 115-119, juin 1942.
32. E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, W. BAKER, R. ROBINSON. — *Nature*, 151, 107, 23 janv. 1943.
33. W. M. DUFFIN et SMITH. — *Nature*, 151, 251, 27 fév. 1943.
34. M. E. DELAFIELD, E. STRAKER et W. W. C. TOPLEY. — *British Medical Journal*, 1, 145-160, 1^{er} février 1941.
35. René MARTIN et B. SUREAU. — La Pénicilline et ses applications thérapeutiques.
36. CLARK, COLEBROOK, GIBSON, M. L. THOMSON et A. FOSTER. — *Lancet*, 1, 605-609, 15 mai 1943.
37. DUBOIS. — Société ophthalmo, 19 mars 1944.
38. FOSTER et WALKER. — *British Journal of Bact.*, 1943.
39. LARA GUITARD. — *La Médecine coloniale*, 11, 161-176, 1^{er} mars 1944.
40. KIESE, KLIN, WOCHENSCHIRE, 32, 505, 1943.
41. René MARTIN et REBOUL. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 mai 1944.
42. René MARTIN, SUREAU et VITTOZ. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 mars 1944.
43. René MARTIN, SUREAU et VITTOZ. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 mai 1944.
44. NITTI. — *Le progrès médical*, 1, 10, 10 janv. 1944.

45. NITTI, FOSSAERT et FAGUET. — *Annales Institut Pasteur*, 70, 80-85, mars-avril 1944.
46. WALLACE, E. HERRELL, M. O. — *J. A. M. A.*, 4 mars 1944, 124, n° 10, 622-627.
47. A. BLOOMFIELD, LOWELL, A RANTZ, W. H. M. KIRBY, San-Francisco. — *J. A. M. A.*, 4 mars 1944, 124, n° 10, 627-633.
48. R. J. DUBOS, Boston. — *J. A. M. A.*, 4 mars 1944, 124, n° 10, 633-636.
49. MARTIN, DAWSON et GLADYS L. HOBBY. — *Journal American Medical Association*, 4 mars 1944, 124, n° 10, 611-622.
50. C. ALBAHARY. — *La Pénicillothérapie. Paris Médical*, 34, n° 16, 10 oct. 1944, 165-168.
51. C. LEVADITTI. — *Presse Médicale*, n° 17, 265-266, 18 oct. 1944 ; n° 9, 129-131, 6 mai 1944.
52. PAGET. — (Conférence St-Louis), 25 sept. 1944.
53. U. S. A. M. C. — *Bulletin Médical*, n° 21, 1^{er} juill. 1944.
54. VINCENT et WHITGROWE. — *Proceed. Soc. exp. Biol. Med.*, 1944, 55, 162.
55. HEILMAN. — *Am. Journ. Med. Soc.*, 1944, 207, 477.
56. KNICHT-LÆWENBERG et WRICHT. — *Jour. Am. Med. Ass.*, 1944, 124, 300.
57. KEEFER, BLAKE, MARSHALL, LOOKHOOD et WOOD. — *Jour. Am. Med. Ass.*, 1943, 122, 1217.
58. MILLER, SCOTT, MOELLER. — *J. A. M. A.*, 1944, 125, 607.
59. TURNER et STERNBERG. — *J. A. M. A.*, 1944, 124, 133.
60. COHN, STUDDIFORD, GRÜNSTEIN. — *J. A. M. A.*, 1944, 124, 1124.
61. ROBINSON. — *Proceed Roy. Soc. Med.*, 1943, 37, 101.
62. OARD, SORDA, NIMAROFF et PHELAN. — *J. A. M. A.*, 1944, 125, 323.
63. RAMELKAMPF et KEEFER. — *J. A. M. A.*, 1944.

